FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LES ALCALOIDES D'ORIGINE ANIMALE

THESE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS POUR L'AGRÉGATION

(Section de physique et de chimie)

PAR

Le Docteur L. HUGOUNENQ

Licencié ès sciences physiques,

Préparateur de chimie à la Faculté de médecine de Montpellier.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,

A. DAVY, SUCCESSEUR DE A. PARENT,

52, RUE MADAME, ET RUE CORNEILLE, 3.

1886

CONCOURS D'AGREGATION

SECTION DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE

Membres du jury :

Président : M. GAVARRET.
Juges : MM. REGNAULD.
GAUTIER, *membre de l'Académie de médecine.*
GARIEL, *membre de l'Académie de médecine.*
CROLAS.
MOITESSIER.

Candidats :

PHYSIQUE.	CHIMIE.	PHARMACIE.
MM. DIDELOT.	MM. VILLEJEAN.	MM. FLORENCE.
LAURET.	LAMBLING.	THIBAUT.
MALOSSE.	HUGOUNENQ.	
BOREL.	GUÉRIN.	
	MORELLE.	

LES

ALCALOÏDES D'ORIGINE ANIMALE

Les réactions chimiques qui se poursuivent dans les tissus vivants, réalisent la formation d'un très grand nombre de substances se rattachant aux différents types, qui servent de point de départ à la classification naturelle des composés organiques.

La production aux dépens de l'économie végétale, des huiles essentielles, des sucres, des acides, des corps gras n'avait pas échappé aux anciens observateurs. Des idées théoriques préconçues, de réelles difficultés expérimentales empêchèrent longtemps les chimistes de démontrer, dans le tissu des plantes, la présence des alcalis organiques. En 1817, Sertüerner caractérisa comme une base alcaline, l'un des composés cristallins, la morphine, qu'il avait extraits de l'opium, treize ans auparavant, en 1804, presque en même temps que Seguin et Derosne. On sait quels développements prit tout à coup cette question, sous l'influence des découvertes de Pelletier et Caventou, de Robiquet et de quelques autres savants.

L'histoire de la science se répète souvent à plusieurs années d'intervalle ; nous venons de voir quelles difficultés avaient éprouvées les anciens chimistes à

admettre la formation des alcaloïdes végétaux ; c'est d'un pas tout aussi hésitant qu'a marché, à ses débuts, la découverte des alcalis organiques d'origine animale.

Sans doute, avant les recherches modernes, on connaissait quelques bases alcalines extraites des tissus animaux ; mais personne, jusqu'à ces derniers temps, n'avait compris, puis généralisé l'importance de ces découvertes, restées dans la science à l'état de faits épars et isolés.

C'est d'abord parmi les produits de la putréfaction des matières albuminoïdes, que les alcaloïdes d'origine animale furent découverts en 1872 par M. Armand Gautier. On sait quel retentissement eut, quelque temps après, la publication par Selmi de Bologne, des observations toxicologiques qui confirmaient, en les appliquant à la médecine légale, les découvertes du savant français.

La question resta limitée en Italie aux recherches toxicologiques. Cependant, en France tout d'abord, puis en Allemagne, elle prenait une importance à la fois plus large et plus haute, tandis que les travaux de MM. Gautier, Gautier et Etard, Brieger et autres chimistes précisaient les premières données acquises. « Il se forme dans la putréfaction des matières azotées d'origine animale des bases organiques fixes ou volatiles, présentant les plus grandes analogies, par leurs propriétés chimiques et physiologiques, avec les alcaloïdes végétaux ». Telle est l'expression des résultats obtenus pendant cette série de recherches qui constitue la première période de l'histoire des alcalis organiques extraits de l'économie animale.

Cette découverte est-elle cantonnée dans le domaine

de la chimie pure? Est-ce là un point intéressant, mais isolé, de l'histoire chimique des putréfactions? Il n'en est rien. La production des alcaloïdes n'est pas sous la seule dépendance des infiniment petits, qui puisent dans la destruction des matières protéiques, l'énergie nécessaire à l'entretien de leur vie; c'est une fonction plus générale, que partagent toutes les cellules vivantes, aussi bien les bactéries que les cellules des animaux supérieurs.

Ainsi envisagée, la découverte des alcaloïdes qui se forment au sein des tissus, soit pendant leur destruction bactérienne, soit pendant leur évolution physiologique, nous apparaît comme une découverte chimique sans doute, mais surtout d'ordre biologique; car on pourrait la caractériser en disant qu'elle est la définition d'une nouvelle fonction organique.

A cette seconde période de l'histoire des alcaloïdes d'origine animale est attaché le nom de M. le professeur Armand Gautier.

Le présent travail se divisera tout naturellement en deux parties distinctes:

Dans la première, nous étudierons les alcaloïdes formés pendant la putréfaction, nous passerons en revue les procédés de préparation, les propriétés chimiques et physiologiques, et nous appliquerons ces notions à l'étude des problèmes que soulève la question des ptomaïnes en médecine légale.

La seconde partie sera consacrée à l'étude de quelques bases alcalines extraites depuis longtemps des tissus animaux, telles que la créatinine

Nous insisterons ensuite sur les découvertes récentes qui ont donné à cette question l'importance qu'elle a acquise depuis peu. Enfin cet exposé ne serait pas complet, si l'étude de l'origine et du rôle des leucomaïnes n'en formait la conclusion.

PREMIÈRE PARTIE

Alcaloïdes bactériens ou ptomaïnes

CHAPITRE PREMIER

EXTRACTION ET PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES PTOMAINES

Ce sont des observations physiologiques qui ont prélude à la découverte des alcaloïdes de la putréfaction. En 1822, Gaspard et Stick constatèrent que les extraits cadavériques pouvaient donner la mort, quand on les injectait sous la peau d'un animal. Le savant danois, Panum (1) montra, en 1856, que le poison des matières putrides tuait un chien à la dose de quelques centigrammes; mais ces observateurs n'isolèrent les substances vénéneuses qu'à l'état d'extraits, mélanges complexes, qu'ils ne songèrent même pas à analyser. Les recherches ultérieures de Schweninger, de Müller et de quelques autres auteurs allemands n'aboutirent pas à des résultats plus précis : l'influence de Liebig était alors toute puissante en Allemagne ; sa théorie de la transmission des mouvements destructifs inspirait la plupart des travaux scientifiques ; elle égara les recherches de Müller et de ses contempo-

(1) Panum. *Virchow's Arch.*, t. XXVII, XXVIII et XXIX. *Ann. de chim. et de phys.*, 5e série, t. IX, p. 350.

rains (1). En 1868, Bergmann (2) isola de la levûre de bière putréfiée un corps azoté cristallin, qu'il étudia en collaboration avec Schmiedeberg (3), et auquel les deux savants donnèrent le nom de *sepsine*. L'année suivante, en 1869, Zuelzer et Sonnenschein isolèrent des produits de la putréfaction, un poison azoté dont le mode d'action physiologique était comparable à celui de l'atropine, tandis que Rörsch et Fassbender, au cours d'une expertise médico-légale, extrayaient du foie, de la rate et des reins une substance amorphe, qu'ils rapprochèrent de la digitaline. La même année, Schwanert publiait une observation analogue. Vers la même époque, quelques mois avant les recherches qui viennent d'être relatées, Dupré et Bence Jones, épuisant les tissus de l'homme et des animaux par l'acide sulfurique faible, obtinrent une solution dont la fluorescence bleuâtre rappelait celle du sulfate de quinine ; ils attribuèrent le phénomène à la présence d'un alcaloïde qu'ils n'isolèrent pas, mais auquel ils donnèrent le nom de *chinoïdine animale*.

Toutes ces recherches avaient été effectuées sur les mélanges complexes que représentent toujours les tissus animaux : aucun de ces travaux n'avaient eu pour point de départ un corps bien défini : les effets physiologiques du poison putride avaient seuls frappé l'attention des observateurs.

C'est dans une série de recherches, commencées

(1) Hemmer, Schwenninger, Müller, de Raison, Weidenbaum, Schmitz, Petersen, Schmidt, de Brehm, Weber, Billroth, Fischer ont publié sur l'infection putride, de 1866 à 1869, une série de mémoires dont les titres détaillés figurent à la Bibliographie.

(2) Bergmann. *Le poison putride et l'intoxication putride*. Dorpat, 1868.

(3) Bergmann et Schmiedeberg. *Med. Centralblatt*, 1868.

en 1869, sur les matières albuminoïdes, que M. A. Gautier fut amené, en 1872, à considérer comme des produits de dédoublement régulier des albuminoïdes par la putréfaction, des alcaloïdes fixes ou volatils, qu'il réussit à isoler en partant de la fibrine du sang. Ce premier résultat fut consigné dans le *Traité de chimie appliquée à la physiologie*, que l'auteur de la découverte publia l'année suivante.

Ces résultats reçurent aussitôt une confirmation de la part de Selmi, professeur de médecine légale à l'Université de Bologne. Le chimiste italien avait rencontré, en 1870 puis en 1871, au cours de deux expertises, la présence d'alcaloïdes dans des viscères humains. Ces alcaloïdes, il n'avait pu les identifier avec les espèces connues.

Selmi se demanda si les bases, dont il venait de constater la présence, ne s'étaient pas produites dans le cadavre sans l'intervation extérieure d'un poison, et, en 1872, *n'envisageant la question qu'au point de vue toxicologique* (1), il annonçait dans un mémoire à l'Académie des sciences de Bologne :

« 1° Que l'estomac des personnes ayant succombé à une mort naturelle, contient des substances qui se comportent avec les réactifs comme certains alcaloïdes végétaux.

« 2° Que ces produits ne sont ni la créatine, ni la créatinine, ni la tyrosine.

« 3° Que l'on retrouve des produits analogues dans l'alcool ayant servi à la macération des pièces anatomiques. »

(1) Selmi. *Journal d'hygiène*, 30 juin 1881, et *Sugli principi alcaloïdi naturali nei visceri onde puo nascere sospetto di alcaloïdi venefici*. (Academia delle Science. Bologna. Gennoïa, 1872.)

Nous reprendrons plus tard les expériences de Selmi, nous passerons en revue les objections qui lui furent faites, les recherches que suscita sa découverte, le rôle que joue, en médecine légale, la putréfaction cadavérique.

Dans ce chapitre, nous étudierons les alcaloïdes de la putréfaction en général.

Les procédés qui servent à isoler les alcaloïdes d'origine animale sont nombreux ; presque tous les auteurs, qui se sont occupés de ces questions, ont modifié les anciennes méthodes, souvent même ils en ont créé de nouvelles. Nous ne décrirons que les principales.

I. *Méthode de Stas-Otto.* (1).—Après division préalable, les matières sont mélangées avec l'alcool à 90°, et additionnées d'acide tartrique jusqu'à réaction nettement acide ; on laisse digérer à 70°-75° pendant un temps assez long ; on laisse refroidir ; on filtre et on exprime le résidu. Cette opération est renouvelée à deux ou trois reprises. Les liquides alcooliques sont alors réunis, filtrés, puis évaporés dans le vide à 35°. On verse sur un filtre mouillé qui retient les corps gras, et, pour éliminer la petite quantité de graisse qui a traversé le filtre avec quelques autres impuretés, on agite vivement avec de l'éther le liquide filtré. La liqueur, ainsi épuisée par l'éther, est séparée de ce dissolvant, puis mêlée à du verre en poudre et évaporée presque a siccité, dans le vide de la machine pneu-

(1) Le principe de cette méthode, imaginée à l'occasion d'un procès célèbre, est dû au chimiste belge, Stas : le procédé a reçu, dans la suite, diverses modifications de la part d'Otto : d'où le nom de méthode Stas-Otto.

matique, en présence de l'acide sulfurique. Le résidu est mélangé d'alcool absolu : on laisse macérer vingt-quatre heures, puis on évapore dans le vide à 35°. On obtient un nouveau résidu qu'on dissout dans une petite quantité d'eau et qu'on mélange avec du bicarbonate de sodium ou de potassium jusqu'à réaction alcaline. La solution est alors agitée avec 4 vol. d'éther pur. On décante l'éther et on l'évapore ; l'alcaloïde reste comme résidu.

Cette méthode diversement, modifiée par l'introduction de dissolvants nouveaux, tels que le chloroforme, la benzine, a été surtout appliquée par les chimistes italiens, dans le cours des recherches de médecine légale qui feront l'objet du chapitre suivant. Elle a été appliquée aussi à la recherche des alcaloïdes de la putréfaction ; il en est de même de la méthode suivante, imaginée par Dragendorff.

Méthode de Dragendorff. — Les matières, finement divisées, sont traitées par l'acide sulfurique dilué au 1/5me (15 cc. d'acide pour 100 cc. du mélange transformé en bouillie claire). On laisse digérer quelques heures à 50°; on filtre, on exprime ; le résidu est soumis au même traitement. Les liqueurs sont réunies, évaporées à consistance sirupeuse et laissées au contact de l'alcool à 95°, pendant vingt-quatre heures ; on filtre et on évapore ; on agite le résidu avec de la benzine qu'on décante aussitôt après ; on recommence deux fois ce traitement. Après avoir décanté la seconde portion de benzine, on additionne le résidu d'ammoniaque jusqu'à réaction alcaline ; on chauffe jusqu'à 40 ou 50°, et on épuise de nouveau par la benzine. Ce traitement, plusieurs fois répété,

fournit une certaine quantité de benzine tenant en solution l'acaloïde impur. On le purifie en le transformant en sulfate, décomposant par l'ammoniaque, reprenant par un dissolvant approprié et soumettant à un traitement analogue à celui qui vient d'être décrit.

On a fait à ce procédé quelques objections qui seront mieux placées au chapitre suivant.

Au cours des premières recherches vraiment scientifiques, qui aient été faites sur la putréfaction des albuminoïdes, MM. Gautier et Étard ont adopté la méthode suivante pour isoler les ptomaïnes (1).

Les liqueurs putrides étaient acidulées par l'acide sulfurique très étendu, agitées, séparées des huiles qui surnageaient et finalement distillées dans le vide. Le résidu sirupeux, séparé des cristaux, est alcalinisé par la baryte, filtré et épuisé par le chloroforme qui dissout les bases ; on évapore l'excès de chloroforme dans le vide ou dans un courant de gaz carbonique, en ayant soin d'éviter l'accès de l'air et une élévation de température qui détruirait les corps qu'il s'agit d'isoler. La liqueur qui reste, après séparation du chloroforme est traitée, par l'eau et l'acide tartrique qui sépare une résine brune et une liqueur. Celle-ci traitée par la potasse dégage une vive odeur de carbylamines, tandis que les ptomaïnes sont mises en liberté ; on les enlève avec de l'éther, et on chasse celui-ci par évaporation à froid, sous pression réduite,

(1) Ce procédé est décrit par M. le professeur Gautier dans un beau mémoire auquel il est difficile de ne pas faire des emprunts fréquents et presque textuels, car ce mémoire est l'exposé à la fois le plus autorisé et le plus complet de la question qui fait l'objet de ce travail.

à l'abri de l'air, et en présence de la potasse caustique, destinée à empêcher la carbonatation.

En soumettant les bases ainsi obtenues, à la distillation ou à la précipitation fractionnée à l'aide du chlorure de platine, on peut en effectuer la séparation méthodique.

Les ptomaïnes ont été isolées pour la première fois, par un procédé différent, que M. le professeur Gautier, a repris dans ces derniers temps, en lui faisant subir quelques modifications.

On acidule par l'acide oxalique les liquides qui ont subi la putréfaction pendant plusieurs mois, pour en séparer les acides gras qui, à chaud, viennent surnager. On décante, on filtre et on distille tant que les liqueurs passent troubles. Le résidu est débarrassé par addition de chaux, des acides gras, puis distillé dans le vide. Le liquide alcalin qui passe, est recueilli dans de l'acide sulfurique très étendu qui retient l'ammoniaque et les bases volatiles. On sépare le sulfate ammonique par des cristallisations répétées : on évapore presque à sec les eaux mères, et on épuise par l'alcool fort, qui dissout les sulfates d'alcaloïdes et laisse le sulfate ammonique. Les sulfates de ptomaïnes sont ensuite décomposés par un alcali; les ptomaïnes mises en liberté, sont alors extraites par le chloroforme, l'éther ou l'éther de pétrole.

Brieger (1), qui poursuit en ce moment l'étude des bases putréfactives, opère de la façon suivante. La viande finement hachée est abandonnée à la putréfac-

(1) *Ueber Ptomaïne*, von Professor Dr L. Brieger, Assistent der ersten med. Universitäts-Klinik in Berlin.

Weitere Untersuchungen über Ptomaïne du même auteur. Berlin, Hirschwald, 1885.

tion au contact de l'eau pendant 5 à 6 jours (1). On fait bouillir la masse, on filtre et on précipite par le sous-acétate de plomb; on sépare l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré; la liqueur, débarrassée du sulfure de plomb, est évaporée jusqu'à consistance sirupeuse et épuisée par l'alcool amylique, on évapore l'alcool amylique, on reprend le résidu par l'eau; on concentre, on acidule par l'acide sulfurique, et on agite la masse avec de l'éther pour enlever les acides oxyaromatiques; par évaporation, on réduit à 1/4 le volume initial pour séparer les acides gras. On se débarrasse de l'acide sulfurique par la baryte, de la baryte en excès par l'anhydride carbsnique, on filtre, et on chauffe au bain-marie. Après refroidissement, on précipite par le chlorure mercurique. On lave le précipité, puis on le décompose par l'hydrogène sulfuré; finalement on concentre par évaporation. Il se dépose d'abord des substances inorganiques qu'on sépare et qu'on lave à l'alcool absolu. Bientôt après, on voit se former de longues aiguilles solubles dans l'eau et l'alcool étendu, insolubles dans l'alcool pur, la benzine, le chloroforme, etc.

Les corps qui cristallisent sont ensuite séparés les uns des autres par précipitation fractionnée à l'aide du chlorure de plätine ou du chlorure d'or.

Dans le cours de ses recherches ultérieures, Brieger a simplifié son procédé.

Les liqueurs putrides sont portées à l'ébullition, puis filtrées. Le liquide est directement précipité par le chlorure mercurique. On filtre. Le précipité et la liqueur, traités séparément par l'hydrogène sulfuré, fournissent des produits qu'on isole comme on l'a dit plus haut.

(1) Cette courte durée de la putréfaction est à noter.

Nous avons suivi jusqu'à présent l'ordre historique, en exposant la partie expérimentale des recherches poursuivies par les différents auteurs. Ces recherches démontrent la présence dans les produits de la putréfactions de substances particulières dont il n'a été question jusqu'ici qu'incidemment, mais dont il est nécessaire de donner une définition exacte, avant d'aborder l'étude complète de leurs propriétés.

Les *ptomaïnes* (1) sont des bases solides ou liquides, très alcalines, s'unissant aux acides forts, non pas à la façon des amines dont les sels sont dissociés par l'eau, mais au même titre que les bases métalliques puissantes. Elles saturent les acides forts, quelques-unes attirent même l'acide carbonique de l'air.

Elles diffèrent, suivant qu'elles sont liquides ou solides par une assez grand nombre de propriétés; on pourrait même établir deux catégories, aussi bien dans la série des bases de la putréfaction, que dans le groupe des alcaloïdes végétaux. D'un côté des bases liquides, volatiles, à odeur *sui generis*, ne contenant pas d'oxygène, de l'autre des composés oxygénés, solides, cristallins.

Les ptomaïnes liquides présentent une odeur vireuse ou cadavérique, quelquefois aussi leur odeur rappelle celle du musc, de l'aubépine, du seringa; peut-être, entre ces produits de la putréfaction bactérienne des tissus animaux et les parfums qu'exhalent les cellules végétales des fleurs, l'analogie n'est-elle pas aussi étrange et aussi fortuite qu'elle le paraît.

(1) Le nom générique de *ptomaïnes* a été donné par Selmi aux bases alcalines qui se forment pendant la putréfaction. Ce nom tire son origine du mot grec πτῶμα, qui signifie cadavre et non *fugitif*, comme on l'a dit et imprimé.

La ressemblance pourrait bien être plus profonde, comme le pense M. le professeur Gautier.

Les ptomaïnes liquides sont solubles dans l'éther alcoolique.

Les ptomaïnes solides sont blanches, généralement cristallines, très solubles dans l'eau, insólubles dans les liquides tels que l'alcool, la benzine, le chloroforme qui dissolvent facilement les substances riches en charbon. Du reste, la solubilité de ces ptomaïnes est troublée par la présence d'impuretés, et l'alcool amylique qui ne dissout que fort peu la neuridine pure, par exemple, la dissout au contraire en quantité notable, quand la base est mélangée de matières extractives.

Les réactions chimiques sont communes, pour la plupart du moins, aux deux catégories. Toutes les ptomaïnes sont instables, s'unissent aux acides ; un excès d'acide les décompose en les colorant d'abord en rose, puis, en précipitant une résine brune. Elles s'unissent toutes, à l'état de chlorhydrates, avec le chlorure de platine, et forment des sels doubles de couleurs tendres, plus ou moins solubles, plus ou moins cristallisables. Un excès de chlorure platinique les décompose, cette décomposition s'effectue, du reste, sous l'influence d'un grand nombre de réactifs ; la lumière seule peut la provoquer.

En général, les réactifs ordinaires des alcaloïdes précipitent les ptomaïnes : le chlorure d'or, l'iodure double de mercure et de potassium, l'iodure de potassium ioduré, l'iodure de bismuth et de potassium, le réactif de Nessler, le réactif de Fröhde, le réactif de Schultze, celui de Sonnenschein, l'acide picrique, le tannin. Le chlorure mercurique ne les précipite pas

toujours, mais il s'unit souvent aux ptomaïnes, pour former des chlorures doubles cristallisables que Brieger a fréquemment utilisés dans ses recherches, pour séparer les uns des autres les alcaloïdes obtenus.

Toutes les ptomaïnes ne précipitent pas par tous les réactifs énumérés plus haut. Un seul corps agit sur toutes sans exception, c'est l'acide phosphomolybdique.

Avant que les alcaloïdes de la putréfaction eussent été isolés à l'état de pureté, les réactions colorées qui servaient à déceler leur présence, avaient une importance plus grande qu'aujourd'hui. Selmi avait constaté que les acides chlorhydrique et sulfurique seuls ou mélangés développent, surtout à chaud, une coloration rouge, quand on les fait agir sur les bases de la putréfaction. Quand on chauffe une ptomaïne avec l'acide nitrique, et qu'on sature ensuite par la potasse, on observe une belle couleur jaune.

Les ptomaïnes doivent à leur oxydabilité très grande, de jouer le rôle de réducteurs énergiques, dans un grand nombre de réactions. Non seulement les acides chromique et iodique, l'azotate d'argent, sont réduits par elles, mais encore le bromue d'argent, et fréquemment aussi le ferricyanure de potassium qui, transformé au contact des ptomaïnes en ferrocyanure, donne alors avec les sels ferriques du bleu de Prusse.

MM. Brouardel et Boutmy (1) avaient cru voir dans cette réaction, observée d'abord par Selmi, un procédé très simple et très général pour distinguer les alca-

(1) *Acad. de Méd.*, séances des 9 mai et 14 juin 1881. Communication de MM. Brouardel et Boutmy. Observations et communication de M. A. Gautier.

loïdes végétaux des alcaloïdes de la putréfaction. Malheureusement, beaucoup d'alcaloïdes végétaux ou d'alcalis artificiels réduisent le mélange de ferricyanure et de chlorure ferrique.

M. A. Gautier (1) a montré que parmi les alcaloïdes végétaux, il en est beaucoup qui ne réduisent pas le ferricyanure : anémonine, peltiérine, sabadilline... etc.

D'autres alcaloïdes réduisent lentement et faiblement, et parmi eux la vératrine, l'igasurine, la colchicine, la nicotine, l'émétine, l'hyosciamine, l'apomorphine.

Enfin, une dernière catégorie d'alcalis artificiels ou d'alcaloïdes végétaux naturels se comportent comme les ptomaïnes et réduisent instantanément le mélange de ferricyanure de potassium et de chlorure ferrique. Cette dernière classe est nombreuse, elle comprend entr'autre corps, la pyridine, l'isodipyridine, la collidine, la naphtylamine, la toluidine, la diallylène-diamine, la morphine, l'atropine, les alcalis acétoniques et aldéhydiques, etc., etc.

On voit que cette action réductrice est loin d'être un caractère spécial aux ptomaïnes. Plusieurs d'entre elles ne le présentent même pas, d'après M. Pouchet, et Brieger (2) prétend ne l'avoir jamais constaté sur des ptomaïnes oxygénées pures ; il attribue la réduction observée par MM. Brouardel et Boutmy, à la présence des peptones qui souillaient leurs produits (3).

(1) Ibidem.

(2) *Ueber Ptomaïne*, von Professor D[r] L. Brieger, pages 64 et 65.

(3) En réalité, la réduction observée par MM. Brouardel et Boutmy est bien dûe aux ptomaïnes, comme le pensaient ces auteurs ; quand on connait la constitution des bases hydropyridiques, il est facile de comprendre l'énergie de leur pouvoir réducteur.

De tout ce qui précède, on peut conclure, que les réactions des ptomaïnes offrent les plus grandes analogies avec celles des alcaloïdes végétaux ; que les deux classes de corps très voisines, du reste, l'une de l'autre, présentent des fonctions analogues ; et que le réactif général qui distingue les deux groupes, est encore à trouver (1).

Il est difficile de présenter une étude d'ensemble sur les propriétés physiologiques des alcaloïdes d'origine putréfactive. Ils sont généralement vénéneux et leur mode d'action se rapproche de l'effet physiologique qu'exercent, sur l'économie animale, les bases pyridiques et hydropyridiques. Cependant, comme leur action, tout en présentant certains caractères communs à tout le groupe, varie d'une espèce à l'autre, l'étude détaillée de la physiologie des ptomaïnes sera mieux placée à la suite de l'histoire chimique de chacune des bases dont nous allons aborder la description.

On peut dire toutefois que les effets sur l'économie animale des ptomaïnes toxiques, se manifestent souvent par quelques caractères qui ont été notés par la plupart des observateurs :

1° Dilatation rapide de la pupille, qui se resserre énergiquement peu de temps après.

2° Affaiblissement, qui va quelquefois jusqu'à l'abolition, de l'excitabilité des centres moteurs.

3° Perte de la contractilité musculaire et de la sensibilité cutanée, précédée d'une courte période de convulsions tétaniques.

(1) Ce qui ne veut pas dire qu'on ne puisse pas distinguer *une* ptomaïne d'*un* alcaloïde végétal.

4° Ralentissement des mouvements du cœur.

5° Somnolence et torpeur fréquemment suivies de mort.

CHAPITRE II

DES PTOMAINES

Nous diviserons les ptomaïnes en deux classes et nous étudierons à part :

I. Les ptomaïnes non oxygénées.

II. Les ptomaïnes oxygénées.

I. ALCALOIDES NON OXYGÉNÉS. — **Parvoline** $C^9H^{13}Az$. — C'est la première ptomaïne qui ait été analysée et chimiquement définie. Elle a été découverte en 1881 par MM. Gautier (1) et Etard dans les produits de la putréfaction du scombre, et de la viande de cheval.

Elle a été obtenue à l'aide de la méthode générale détaillée ci-dessus, et en opérant sur les premiers extraits chloroformiques.

« C'est une base huileuse, disent les auteurs (2) de la découverte, de couleur ambrée, d'odeur de fleur d'aubépine, bouillant un peu au-dessous de 200 degrés, légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, dans l'éther et le chloroforme, brunissant et se

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, t. XCIV, p. 1357 et 1598 ; t. XCII, p. 263 et 325.

Monit. scientifiq. de Quesneville. 1882, p. 694.

Bull. Acad. de Méd., 12 et 19 janvier 1886.

(2) Ibid.

résinifiant aisément à l'air. Son chloraurate est assez soluble, son chloroplatinate $(C^9H^{13}Az,HCl)^2PtCl^4$ est peu soluble, il cristallise en couleur carnée et devient rapidement rose à l'air. »

En chauffant à 200°, en tubes scellés, le produit brut de la réaction de l'ammoniaque sur l'aldéhyde propionique, Waage (1) a obtenu une base en $C^9H^{13}Az$, bouillant à 193°-196°, qui a les plus grandes analogies avec la parvoline de putréfaction.

Hydrocollidine $C^8H^{13}Az$. — Elle a été découverte en 1881 par MM. Gautier (2) et Etard dans les produits de la putréfaction du scombre et de la chair de cheval et de bœuf. C'est un liquide presque incolore d'une consistance un peu oléagineuse, à odeur tenace de seringa, bouillant à 210° sans altération, sa densité à 0° a été trouvée égale à 1,0296. Il s'oxyde à l'air en prenant une couleur brune et devenant visqueux ; il fixe le gaz carbonique atmosphérique.

Le chlorhydrate d'hydrocollidine $C^8H^{13}Az$, HCl, est soluble dans l'eau et dans l'alcool, il cristallise en fines aiguilles. Comme tous ses congénères, il est facilement résinifiable sous l'influence d'un excès d'acide.

Le chlorure d'or forme avec l'hydrocollidine un chloraurate assez soluble mais instable, qui se réduit facilement même à froid.

On sait que cette instabilité, cette réduction facile des sels doubles caractérisent les bases hydropyridiques. Du reste, MM. Cahours et Etard (3) traitant la

(1) *Monats. Ch.*, t. III, p. 693.

(2) *Compt. rend. de l'Acad. des Sc. Bull. Acad. Méd. Monit. scient. de Quesneville.* Loc. cit.

(3) Cahours et Etard. *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.*, t. XCII, p. 1079.

nicotine par le sélénium, ont obtenu une dihydrocollidine en $C^8H^{13}Az$, bouillant à 210°.

D'autre part, M. Œchsner de Coninck (1) en traitant en vase clos par le phosphore et l'acide iodhydrique la collidine qu'il avait découverte dans les produits résultant de l'action de la potasse sur la cinchonine et la brucine, a réalisé la synthèse d'une dihydrocollidine présentant les plus grandes analogies avec la base de MM. Gautier et Etard.

La ptomaïne hydrocollidique $C^8H^{13}Az$ est très vénéneuse même à faible dose : 0 gr. 007 suffisent pour tuer un oiseau (2). La mort est précédée de tremblements nerveux, de convulsions violentes, de contractures tétaniques. A l'autopsie on trouve le cœur plein de sang.

Base $C^{17}H^{38}Az^4$. — Les eaux mères du chloroplatinate de la base précédente peuvent abandonner après concentration des aiguilles jaunes, couleur de chair, décomposables à 100°, en dégageant l'odeur de seringa. L'analyse que MM. Gautier et Etard ont faite de ce chloroplatinate, leur a permis d'établir la formule $(C^{17}H^{38}Az^4 2HCl)PtCl^4$.

Base. $C^{10}H^{15}Az$. — Cette ptomaïne a été découverte en 1883 par Guareschi et Mosso (3) qui l'ont retirée par la méthode de MM. Gautier et Etard, de la fibrine de bœuf putréfiée. Elle a été extraite, il y a quelques

(1) Œschner de Coninck. *Bull. de la Soc. chim.*, juillet 1884.
(2) M. le prof. Gautier. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 12 janvier 1886.
(3) Guareschi et Mosso. *Archiv. italiennes de biologie*, (1882 et 1883).

jours à peine (juin 1886), par M. Œchsner de Coninck, des produits basiques de la putréfaction de poulpes marins, pêchés dans la haute Méditerranée (1).

C'est une huile très alcaline, d'odeur pyridique, peu soluble dans l'eau et très facilement résinifiable. Elle est précipitée par le chlorure d'or, le chlorure platinique, le sublimé corrosif, le tannin, l'acide picrique, les acides phosphotungstique et phosphomolybdique; avec le ferricyanure de potassium et les sels ferriques, elle fournit du bleu de Prusse.

Cette ptomaïne est probablement une base pyridique, peut-être une corindine nouvelle, d'après M. Œchsner de Coninck, homologue supérieure de la parvoline de MM. Gautier et Etard.

Collidine. $C^8H^{11}Az$. — Elle a été retirée, en 1876, par Nencki (2), des produits de la putréfaction de 600 gr. de gélatine et de 200 gr. de pancréas de bœuf additionnés de 10 litres d'eau. L'auteur de la découverte n'a pas rapproché cette base de la collidine d'Anderson dont Bæyer et Ador (3) ont fait la synthèse en chauffant à 120° l'aldéhydate d'ammoniaque au contact de l'urée; Nencki a considéré cette ptomaïne comme une isophényléthylamine

$$C^6H^5\text{-}CH\begin{cases} CH^3 \\ AzH^2 \end{cases}$$

Du reste la base $C^8H^{11}Az$ ne semble prendre naissance que dans les conditions réalisées par Nencki. Si

(1) Je dois à l'obligeance de M. Œchsner de Coninck, maître de conférences à la Faculté des sciences de Montpellier, la communication de ce fait intéressant et inédit.

(2) Nencki. *Ueber die Zersetzung der Gelatine, und der Eiweisser bei der Faülniss der Pancreas*. Bern., 1876.

(3) Bæyer et Ador. *Ann. Chem. und Pharm.*, t. CLV, p. 294.

on fait putréfier la gélatine sans l'additionner au préalable de tissu pancréatique, on ne trouve pas trace de collidine, d'après Brieger (1).

Neuridine. $C^5H^{14}Az^2$. La neuridine est un des produits les plus constants de la putréfaction des substances albuminoïdes. Elle a été découverte, en 1884, par Brieger (4) qui a pu constater la présence de cette ptomaïne dans les produits de la putréfaction de la viande de mammifère, de poisson; dans la gélatine, le fromage putréfiés; il l'a rencontrée aussi dans les divers organes du cadavre humain d'où il l'a extraite par la méthode indiquée ci-dessus (2).

Cette base n'est connue qu'à l'état de sel ou en combinaison avec le chlorure d'or ou le chlorure de platine, si on cherche à l'isoler de sa combinaison chlorhydrique $C^5H^{14}Az^2,2HCl$, à l'aide de l'oxyde d'argent humide, on obtient un magma gélatineux, qui ne tarde pas à se décomposer.

Les sels de neuridine, le chloraurate, le chloroplatinate en particulier, sont bien cristallisés; le chlorhydrate est précipité par les acides phosphotungstique, phosphomolybdique, picrique, par le réactif de Schultze, l'iodure double de bismuth et de potassium.

La soude en solution dédouble le chlorhydrate de neuridine en un mélange de diméthylamine et de triméthylamine.

Chimiquement pure, la neuridine n'est pas toxique.

Cadavérine. $C^5H^{16}Az^2$. — Dans les cadavres soumis à une putréfaction longtemps prolongée, Brieger a

(1) Loc. cit.

(2) On a constaté aussi la présence de la neuridine dans les cerveaux humains frais. (Brieger. Loc. cit.)

rencontré une base très difficile à purifier, et à laquelle, il a donné le nom de cadavérine (1). Bœcklisch l'a retirée de la saumure de harengs. Enfin cet alcaloïde a été extrait tout dernièrement (juin 1886) par M. Œchsner de Coninck (2) des poulpes marins putréfiés.

C'est un liquide incolore, assez visqueux, bouillant à 115°-120°, d'odeur désagréable, rappelant celle de la conicine (3). Il absorbe l'anhydride carbonique et forme avec les acides des sels bien cristallisés, insolubles dans l'éther et l'alcool absolu. Au contact de cette base, le mélange de ferricyanure et de chlorure ferrique se colore faiblement en bleu. Les réactifs ordinaires des alcaloïdes précipitent cette ptomaïne.

Chauffé avec la potasse et le chloroforme, la cadavérine, ne donne pas de carbylamine. En solution dans l'alcool méthylique elle fixe l'iodure de méthyle et donne un iodhydrate de diméthylcadavérine $C^5H^{14}(CH^3)^2Az^2,2HI$.

La cadavérine donne avec le chlorure d'or un sel double, et avec le chlorure platinique, un chloroplatinate rouge clair dont les cristaux orthorhombiques ont été déterminés par Hirschwald.

Cette ptomaïne n'est pas toxique (4).

Putrescine. $C^4H^{12}Az^2$. — Comme les ptomaïnes

(1) *Ber. d. deuts. Gess.*, juillet 1885, p. 1922.

(2) Fait inédit.

(3) Cet alcaloïde est peut être celui que certains auteurs ont appelé, sans le caractériser autrement, conicine cadavérique.

(4) Brieger décrit sous le nom de *saprine*, une ptomaïne qui a la même composition et les mêmes propriétés que la cadavérine, et qui n'en diffère que par la forme cristalline de quelques-uns de ses sels. Cette nouvelle espèce n'est pas encore exactement déterminée ; comme son histoire rappelle de tous points celle de la cadavérine, il est inutile de décrire en détail la saprine.

précédentes (1), elle a été retirée de la viande de mammifère putréfiée et de la saumure de harengs (2). C'est un liquide limpide, un peu huileux, dont l'odeur analogue à celle du sperme, rappelle un peu celle des bases pyridiques. Il bout sans altération à 135° et ne passe que difficilement avec la vapeur d'eau.

C'est une base puissante, présentant les réactions des alcaloïdes végétaux, attirant l'anhydride carbonique de l'air, donnant avec les acides des sels bien cristallisés.

Le chloroplatinate, est en paillettes microscopiques, éclatantes, peu solubles dans l'eau froide, et ressemblant à des cristaux de cholestérine.

Le chlorhydrate de putrescine donne avec l'azotite de potassium, un dérivé dinitrosé, ce qui permettrait peut-être de considérer la putrescine comme une éthylène-diméthyldiamine.

$$C^2H^4 \left\langle \begin{array}{l} AzH.CH^3 \\ AzH.CH^3 \end{array} \right. = C^4H^{12}Az^2$$

La putrescine n'est pas toxique.

Mydaléine (3). — Dans les eaux mères d'où les bases précédentes ont été isolées, grâce à la solubilité différente de leurs chloroplatinates, reste un alcaloïde toxique qui a été obtenu en trop petites quantités pour qu'on put en faire une étude complète. L'analyse du chloroplatinate fait prévoir qu'on a affaire à une diamine analogue à celles qui viennent d'être étudiées. L'action de la mydaléine sur l'économie animale, est

(1) Brieger. Loc. cit.
(2) Bœcklisch. Loc. cit.
(3) μυδαλέος, putréfaction humide.

très intéressante. Injectée sous la peau d'un chien, la mydaléine provoque une hypersécrètion des muqueuses et des glandes salivaires et lacrymales. Les pupilles se dilatent, les vaisseaux de l'oreille s'injectent, la température s'élève de 1° ou 2°, les battements du cœur, d'abord accélérés, se ralentissent. L'animal ne tarde pas à succomber.

II. ALCALOIDES OXYGÉNÉS. — Ils servent de transition entre les ptomaïnes et les leucomaïnes puisque, à l'exception de la gadinine, on les retrouve dans les tissus normaux aussi bien que dans les matières animales putréfiées.

Neurine $C^5H^{12}Az(OH) = \begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^3\end{matrix}\!\!>Az\text{-}OH$. — Hydrate de triméthylvinylammonium.

On sait que le dédoublement par l'eau de baryte d'un composé complexe, la lécithine qui se trouve dans l'économie animale, fournit par fixation d'eau, de l'acide phosphoglycérique, de l'acide stéarique, et une base, la choline $C^5H^{15}AzO^2$, dont Würtz a fait la synthèse en traitant la triméthylamine par l'oxyde d'éthylène, en présence de l'eau.

$$\begin{matrix}CH^2 \\ | \\ CH^2\end{matrix}\!\!>O + (CH^3)^3Az + H^2O = \begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4.OH\end{matrix}\!\!>Az.OH$$

Cette synthèse caractérise la choline comme l'hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium.

Traitée par l'acide iodhydrique, la choline se convertit en iodure d'iodéthylène-triméthylammonium.

$$\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4.OH\end{matrix}\!\!>Az.OH + 2HI = 2H^2O + \begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4I\end{matrix}\!\!>Az.I$$

L'oxyde d'argent transforme ce dernier corps en une nouvelle base, la *neurine* (1), qui est l'hydrate de triméthylvinylammonium.

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4I\end{matrix}\right\rangle Az.I + Ag^2O = 2AgI + \left.\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^3\end{matrix}\right\rangle Az.OH$$

C'est la neurine qui a été rencontrée par Brieger dans les produits de la putréfaction cadavérique, elle y prend naissance par dédoublement de la lécithine. C'est une base sirupeuse, soluble dans l'eau en toutes proportions, fortement alcaline, à chloroplatinate bien cristallisé, qu'on peut retirer des eaux-mères de la neuridine. La neurine est un poison, mais son pouvoir toxique ne s'exerce pas avec la même énergie sur toutes les espèces; le chat est intoxiqué par une dose de neurine qui n'affecte pas le cobaye. L'action de la neurine sur le chien présente les phénomènes suivants : on observe la contraction pupillaire, l'abolition de l'excitomotricité bientôt suivie de la diminution de fréquence et d'intensité des mouvements respiratoires. Le nombre des battements du cœur augmente, puis diminue irrégulièrement, et le cœur lui-même est bientôt soustrait à l'action du pneumogastrique. L'intestin est le siège de mouvements péristaltiques qui s'accompagnent de diarrhée profuse, d'excrétion involontaire d'urine et de sperme. La neurine ébranle donc toutes les fonctions de l'économie animale, par une série de réactions physiologiques qui ont été suc-

(1) Les désignations de *choline* et de *neurine* étaient appliquées autrefois indistinctement à un seul et même produit, qu'on croyait défini, mais qui n'est autre qu'un mélange de choline (base oxéthylénique) et de neurine (base vinylique). Ces deux alcaloïdes ne diffèrent du reste que par une molécule d'eau.

cessivement comparées à celle du curare et de la muscarine. L'atropine, au contraire, se montre l'antagoniste de la neurine (1).

Choline. $C^5H^{15}AzO^2$ $\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4\text{-}OH\end{matrix}\Big\rangle Az.OH.$ — Hydrate de triméthyl-hydroxéthylène ammonium.

C'est Strecker qui a isolé ce corps de la bile. On le distingue de la neurine par la composition et la formule de constitution données ci-dessus. La choline est une base qui se forme à la fois pendant la vie normale des tissus et pendant leur destruction bactérienne (2). Elle est simultanément ptomaïne et leucomaïne. Brieger l'a isolée en faisant cristalliser le picrate de choline dans les eaux-mères d'où il avait extrait la neuridine, et Bœklisch l'a rencontrée dans la saumure de harengs (3).

La choline est un liquide sirupeux soluble dans l'eau, très alcalin, s'unissant aux acides, donnant des sels bien caractérisés. Le chloroplatinate étant moins soluble dans l'eau que le sel correspondant de neurine, on a utilisé cette propriété, pour séparer les deux bases, si voisines et si souvent mélangées.

La chaleur dédouble la choline en glycol et triméthylamine,

$$C^5H^{15}AzO^2 = C^2H^6O^2 + (CH^3)^3Az,$$

et c'est là sans doute, ce qui explique la présence de

(1) Cervello. *Sur l'action physiologique de la neurine*. Milan, 1885.
(2) Brieger. Loc. cit.
(3) Bœklisch. Loc. cit.

la triméthylamine, dans les produits d'un grand nombre de putréfactions.

L'action physiologique de la choline est identique à celle de la neurine, à l'intensité près, ce dernier alcaloïde étant beaucoup plus toxique.

La choline et la neurine précipitent par les réactifs généraux des alcaloïdes. Elles ne réduisent pas le mélange de ferricyanure et de chlorure ferrique.

Muscarine (1) $C^5H^{13}AzO^2$. — Elle a été découverte en 1870 par Schmiedeberg et Koppe (2) dans la fausse oronge, *Agaricus muscarius*. Schmiedeberg et Hartnack (3) en ont réalisé la synthèse, en oxydant la choline par l'acide nitrique, ce qui permet de considérer la muscarine comme un alcaloïde aldéhydique,

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^3O\end{matrix}\right\rangle Az.OH$$

Brieger l'a isolée en même temps que l'éthylène-diamine de la chair de poisson putréfiée; la muscarine se trouve dans les eaux-mères d'où le chlorure de platine a précipité l'éthylène-diamine.

C'est un corps solide cristallisé, déliquescent, qui joue le rôle de base puissante, attire le gaz carbonique de l'air, précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes et donne, avec le chlorure platinique et le chlorure d'or des composés cristallins. Sa constitution aldéhydique explique, comme l'a montré M. le pro-

(1) La présence de la muscarine dans les produits de la putréfaction, avait été prévue dès 1878, au Congrès d'hygiène de Paris, par M. A. Gautier.
(2) *Deutsch. chem., Gess.*, p. 281.
(3) *Chem. Centralblatt*, t. VII, p. 760.

fesseur Gautier, qu'elle réduise le mélange de ferricyanure et de sel ferrique.

La muscarine est un poison violent dont l'atropine est l'antagoniste. Son action ressemble beaucoup à celle de la neurine, déjà étudiée : mêmes flux de salive et de larmes, paralysie et arrêt du cœur en diastole, diarrhée, émission d'urine et de sperme, rétrécissement pupillaire.

Gadinine. $C^7H^{16}AzO^2$. — Brieger l'a retirée en même temps que la base précédente de la morue (*Gadus callarias*) soumise à la putréfaction. Cet alcaloïde n'a pas été isolé à l'état de liberté ; ses sels ne sont pas toxiques. Le chlorhydrate de gadinine cristallise en aiguilles incolores, solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, ne se combinant pas avec le chlorure d'or, mais donnant avec le chlorure de platine un chloroplatinate jaune. Il est à remarquer que cette base ne diffère que par H en plus de la composition d'un acide aminoœnanthylique.

Bases. $C^7H^{18}Az^2O^6$ et $C^5H^{12}Az^2O^4$. — M. G. Pouchet (1), qui a publié depuis 1880, toute une série d'intéressants travaux sur les ptomaïnes, a cherché à isoler à l'aide d'un procédé rappelant les méthodes de Stas et de Dragendorff, les alcaloïdes des eaux résiduaires provenant du traitement industriel par l'acide sulfurique dilué, des débris d'os, viandes, déchets de toute espèce. Il a pu extraire de cette matière première deux alcaloïdes que l'inégale solubilité de leurs chloroplatinates dans l'alcool permet de séparer.

(1) *Monit. scientifiq. de Quesneville*, 1884, p. 253.

La base $C^7H^{18}Az^2O^6$ est formée de prismes gros et courts, très facilement altérables.

L'alcaloïde $C^5H^{12}Az^2O^4$ est formé d'aiguilles déliées, groupées en pinceau, qui paraissent s'altérer avec moins de facilité.

Les réactifs généraux des alcaloïdes précipitent ces deux ptomaïnes : le précipité obtenu par le phosphomolybdate de sodium, est réduit, et en présence de l'ammoniaque, on voit apparaître une teinte bleue. On sait que l'aconitine présente la même réaction.

Ces deux bases sont toxiques et agissent en paralysant les mouvements réflexes.

Brieger a rencontré, dans le cours de ses recherches, d'autres alcaloïdes encore mal définis, à peine entrevus, et dont l'étude se poursuit dans son laboratoire. Il est inutile d'exposer les résultats indécis et incomplets de travaux en voie d'exécution.

On ne parlera pas davantage des ptomaïnes extraites, en même temps que de nombreuses impuretés, des produits de la putréfaction cadavérique, et caractérisées seulement par quelques réactions colorées, ou par l'étude de leurs propriétés physiologiques. Ce serait s'exposer à décrire deux fois les mêmes composés, ou à donner un grand développement à des études qui entrent dans le cadre du chapitre suivant.

Si on compare les formules brutes des ptomaïnes dont les principales propriétés viennent d'être décrites, on constate que la constitution de ces corps offre de notables différences, depuis les alcaloïdes pyridiques de MM. Gautier et Etard, jusqu'aux bases à 4 et 6 atomes d'oxygène de M. G. Pouchet, en passant par les diamines de Brieger. Un seul et même alcali a souvent

plusieurs origines : ce n'est donc pas la substance protéique originelle qui détermine surtout l'espèce de ptomaïne; la complexité des bases alcalines est d'autant plus grande que les putréfactions sont d'une période moins avancée : mais pour bien comprendre la génèse des ptomaïnes, il faut envisager dans leur ensemble les phénomènes de la fermentation bactérienne.

Quand on abandonne à la putréfaction, comme l'on fait MM. Gautier et Etard, des muscles de bœuf ou de cheval, les phénomènes putrides proprement dits n'apparaissent pas d'emblée. Le muscle dégage d'abord une odeur acide, laisse suinter un liquide clair, albumineux, et abandonne de l'acide carbonique et de l'hydrogène, sans trace d'azote, durant la première période. La masse est le siège d'une fermentation lactique d'abord, butyrique ensuite, comme si la chair musculaire avait été saupoudrée de sucre. Vers le cinquième ou le sixième jour, la matière albuminoïde qui, jusqu'alors n'avait joué aucun rôle, fermente à son tour (1); on voit apparaître l'azote, accompagné des hydrogènes sulfurés et phosphorés, mélangés d'acide carbonique, sans trace d'hydrogène pur; le milieu ne tarde pas à devenir alcalin, l'ammoniaque se dégage alors, achevant de caractériser la putréfaction proprement dite.

A ces phénomènes putrides extérieurs correspondent, dans la constitution chimique du milieu, des changements non moins intéressants. La molécule

(1) Ces phénomènes chimiques sont accompagnés de l'apparition et de la disparition successive des bactéries qui les déterminent. A chaque stade de la putréfaction correspondent de nouveaux êtres microscopiques.

protéique est comme disséquée, dans cette seconde période, par les bactéries qui s'attaquent à elles; toutes les chaines latérales attachées au noyau cyclique, se détachent successivement, en fixant de l'eau, et alors paraissent dans la masse, ces groupements uréiques qui se détruisent, ces acides amidés complexes que l'analyse retrouve dans les liqueurs putrides, comme elle les retrouve quand on dédouble par la baryte à 280° les matières albuminoïdes, ainsi que l'a fait, dans ses belles recherches, M. Schützenberger.

Suivant la période à laquelle on étudie la putréfaction, on observe des molécules albuminoïdes incomplètes, des noyaux cycliques qui retiennent encore plusieurs chaînes latérales, mais qui vont toujours en se simplifiant. De là, ces ptomaïnes oxygénées, d'abord complexes, qui font place ultérieurement à des diamines plus simples, que l'on retrouve enfin à l'état de bases pyridiques, quand les phénomènes putrides ont accompli leur évolution. Ces ptomaïnes nous représentent donc comme le résidu et le squelette d'une molécule protéique soumise à une série de destructions, dont les termes ultimes sont représentés par les bases de MM. Gautier et Etard; de sorte qu'en se plaçant à un point de vue exclusivement chimique, on pourrait définir la ptomaïne, en disant qu'elle est le noyau cyclique d'une molécule protéique détruite par la putréfaction.

Les phénomènes que nous venons de décrire ne sont pas identiques, quand on soumet à la destruction bactérienne de la viande de poisson et non de la chair de mammifère. Dans ce dernier cas nous avons observé d'abord une fermentation lacto-butyrique, due à la disparition préliminaire des hydrates de carbone, qui

semblent être unis dans les tissus vivants aux matières albuminoïdes. Ce premier stade est très court et très difficile à saisir dans la putréfaction de la viande de poisson, comme MM. Gautier et Etard l'ont fort bien montré.

Le poisson dépense, pour se déplacer, une somme de travail proportionnellement moindre que celle que dépense l'animal aérien; les substances ternaires, qui constituent sa réserve de combustible, ne figurent dans ses tissus que pour des quantités beaucoup moins considérables; aussi le stade préliminaire de la fermentation hydrocarbonée est-il très court; les phénomènes putrides proprement dits apparaissent peu de temps après la mort.

Il en est ainsi du reste chez tous les mammifères, et chez l'homme même, qui ont épuisé avant de succomber, par une longue course ou une lutte désespérée, les substances ternaires déposées dans leurs tissus. Chez eux, dans le cas des animaux forcés à la chasse par exemple, la rigidité cadavérique fait son apparition presque immédiatement après la mort : l'acide lactique qui s'est formé dans les muscles en vertu d'une réaction analogue (1) à celle de la fermentation lactique coagule la myosine, et provoque une rigidité de courte durée ;car les hydrates de carbone ayant disparu, la putréfaction suit de près la rigidité cadavérique : elle arrive quelques heures après la mort.

On voit que les beaux travaux de MM. Gautier et Étard permettent de pénétrer profondément dans l'étude de la physiologie musculaire, et de trouver la solution, à peine entrevue jusqu'ici, de nombreux pro-

(1) Un autre mot vaudrait peut-être mieux.

blèmes longtemps agités. C'est qu'à certains égards, les phénomènes de la putréfaction serrent de près les phénomènes physiologiques, leur étude est l'introduction nécessaire à la biologie proprement dite : la chimie de ces matières mortes offre souvent comme une image fidèle de l'activité dont elles étaient le siège pendant la vie.

CHAPITRE III

TOXICOLOGIE DES PTOMAINES

L'historique et le développement de la question des ptomaïnes envisagée au point de vue toxicologique et médico-légal, ne présentent pas la netteté qu'offre l'histoire chimique des alcaloïdes de la putréfaction.

La bibliographie est considérable, les recherches nombreuses, les résultats souvent indécis : l'exposé de la question ne peut être présenté avec toute la clarté désirable qu'à la condition de passer sous silence un assez grand nombre de recherches incomplètes, qui ont jeté récemment quelque obscurité sur ce sujet difficile et délicat.

C'est en 1870, nous l'avons déjà vu, que Selmi de Bologne rencontra, dans les viscères d'un homme qu'on croyait avoir été empoisonné, un alcaloïde que ses réactions ne rapportaient à aucun type connu.

Une seconde expertise, faite en 1871, et suivie d'un résultat identique amena Selmi a communiquer l'année suivante à l'Académie des sciences de Bologne

le mémoire dont les conclusions ont été données plus haut et qu'on peut résumer en ces termes :

Dans l'estomac de personnes, mortes naturellement, se trouvent des alcaloïdes distincts de la créatinine, etc., etc.

Chargé de faire une contre-expertise dans un procès retentissant (1), Selmi s'appuyant sur ses précédentes recherches, combattit avec succès l'opinion des premiers experts qui avaient conclu à l'empoisonnement par des alcaloïdes, et fit rejeter leurs conclusions. Dans des circonstances analogues et à peu près à la même époque, vers 1874, Otto obtenait le même succès en Allemagne, au cours d'un procès non moins célèbre (2).

Dès lors, cette question prit un grand développement ; on publia sous le nom d'études sur les ptomaïnes, des recherches sur les réactions colorées ou les propriétés physiologiques d'extraits cadavériques mal déterminés, et d'où personne ne cherchait à retirer des composés chimiquement définis (2). De là cette bibliographie considérable qui impose quelques réserves et à laquelle nous n'emprunterons que les résultats les plus nets.

Nous passerons d'abord en revue quelques expertises médico-légales pendant lesquelles les experts se sont trouvés en présence de bases organiques qui n'ont pu être identifiées avec aucun alcaloïde connu.

Dans une expérience, effectuée en 1872, sur des cadavres putréfiés, provenant de sujets qui étaient morts naturellement, Selmi parvint à extraire, par l'éther, d'une solution aqueuse alcaline, un alcaloïde

(1) Celui du général Gibbone.
(2) Affaire Brande-Krebs.

que le chlorure mercurique précipitait en blanc; cet alcaloïde colorait en bleu l'acide phosphomolybdique, l'acide sulfurique le colorait en violet; un mélange d'acide sulfurique et de dichromate passait au vert sous l'influence de cette base, qui réduisait l'acide iodique et précipitait par le chlorure d'or.

En suivant la même méthode, mais en employant d'autres dissolvants que l'éther, Selmi réussit à isoler d'autres substances qu'il ne définit que par différentes réactions colorées.

Au cours d'une autre expertise médico-légale, Liebermann (1) retira, par la méthode Stas-Otto, d'une stomac en pleine putréfaction une substance analogue à la conicine, et différant de l'alcaloïde de la cigüe par ces deux propriétés : elle n'était ni volatile ni toxique. Cette conicine cadavérique était précipité en blanc par le tannin, en brun foncé par l'iodure de potassium ioduré, en jaune par l'acide phosphomolybdique, en blanc par l'eau de chlore et le sublimé. L'acide sulfurique la colorait faiblement en rouge violacé.

Van Gelder (2) a extrait de différentes portions d'un cadavre contenant de l'arsenic, un résidu brun que l'eau de chlore, le réactif de Meyer, le sublimé, le tannin précipitaient en blanc, les chlorures d'or et de platine en jaune.

En 1880, Spica (3) publia une observation intéressante et qui mérite d'être rapportée. Il fut chargé

(1) *Berichte der deuts. chem. Gess.*, IX, p. 152.
(2) *Nieuw Tijschr. voor de Pharmacie in Neederl.*, 1878, p. 275.
(3) *Gazett. chim. italian.*, 1880, p. 492.

d'examiner le liquide provenant de l'abdomen d'une femme atteinte de grossesse extra-utérine. Par la méthode de Draggendorf, et en épuisant le résidu de ses opérations par les dissolvants ordinairement employés (1), Spica retira, à l'aide du chloroforme, une base amorphe probablement impure, qui donnait avec l'iodure de potassium ioduré, un précipité rouge, soluble dans un excès de réactif, avec le mélange chromique un précipité jaune rougeâtre qui finit par passer au vert, avec le réactif de Meyer un précipité blanc caséeux. Cet alcaloïde injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une grenouille, provoqua une dilatation pupillaire intense, et de l'augmentation de fréquence des mouvements respiratoires. La mort arriva quarante minutes après l'injection.

La même année, en 1880, Gianetti et Corona (1) reçurent la mission de rechercher un poison dans les viscères d'un jeune homme de 20 ans. Ils obtinrent, en épuisant avec divers dissolvants le résidu fourni par la méthode de Stas-Otto, une quantité d'alcaloïdes qu'ils évaluèrent à trois grammes (2). Ils isolèrent sommairement plusieurs ptomaïnes d'odeurs différentes; ces bases étaient très alcalines, donnaient avec la solution d'iode dans l'acide iodhydrique un précipité brun kermès, avec le chlorure platinique un précipité couleur cannelle; leur chloraurate se réduisait à froid; elles transformaient en bleu de Prusse le ferricyanure ferrique.

(1) Benzine, chloroforme, alcools éthylique et amylique.

(1) *Sugli alcaloïdi cadaverici o ptomaïne del Selmi.* Bologna. 1880.

(2) Ce chiffre est très élevé et ne peut guère être accepté sans quelques réserves.

L'action toxique de ces ptomaïnes présentait des phénomènes souvent observés dans des cas semblables. En injection hypodermique, ces alcaloïdes déterminaient la dilatation bientôt suivie du rétrécissement de la pupille, des convulsions tétaniques, un ralentissement des contractions du cœur, la perte bientôt complète de la sensibilité cutanée.

On doit à MM. Brouardel et Boutmy (2) les quelques observations qui suivent.

D'un cadavre qui avait séjourné dix-huit mois sous l'eau, ces auteurs ont extrait par la méthode de Stas, un alcaloïde fixe, bleuissant le papier de tournesol, précipitant par la potasse et le réactif de Meyer, se colorant en rouge sous l'influence de l'acide sulfurique à froid, en jaune par l'acide nitrique à chaud. Un mélange d'acide sulfurique et de bioxyde de baryum le colorait en rouge brique à froid, en violet à chaud. Cette base donnait du bleu de Prusse avec le ferricyanure de potassium et les sels ferriques ; son action toxique rappelait celle de la vératrine.

Dans une autre circonstance, les organes d'un individu mort par asphyxie oxycarbonique, et conservés à basse température pendant quelques jours, ne donnèrent pas trace d'alcaloïde; la température s'étant élevée, la putréfaction se déclara franchement; une nouvelle recherche aboutit alors à des résultats positifs; on put extraire de ce même cadavre des traces d'un alcaloïde que l'acide sulfurique colorait en brun, que le réactif de Meyer précipitait.

Enfin, MM. Brouardel et Boutmy ont eu l'occasion de rechercher des ptomaïnes dans les restes d'une oie

(2) *Ann. d'Hygiène publique et de Médecine légale*, 3e série, t. IV, 1880.

farcie putréfiée, qui avait empoisonné une douzaine de personnes et avait même déterminé la mort de l'une d'entr'elles. Les organes de la victime furent soumis, eux aussi, à l'examen toxicologique des deux experts, qui purent en extraire un alcaloïde liquide dont l'odeur rappelait celle de l'urine de souris et dont les réactions générales étaient celles des bases alcalines d'origine végétale, en particulier de la conicine.

Ces exemples pourraient être multipliés, il suffira d'en avoir cité quelques-uns pour montrer :

1° Que dans les cadavres d'individus ayant succombé à une mort naturelle, les méthodes classiques de Stas et de Dragendorff peuvent démontrer la présence de composés alcalins toxiques, dont les propriétés générales sont celles des alcaloïdes végétaux.

2° Que la quantité de ces alcaloïdes est d'autant plus grande que le cadavre est à un état de putréfaction plus avancé.

C'est à dessein que, dans les observations citées plus haut, on n'a pas donné la conclusion des experts, et les réactions sur lesquelles ils se sont appuyés pour différencier les ptomaïnes des alcaloïdes qui auraient pu être criminellement introduits, pendant la vie, dans les organes des victimes.

Cette différentiation est-elle possible? Y a-t-il un procédé général qui permette de la réaliser nettement dans tous les cas? Faut-il s'adresser au contraire à des réactions chimiques et physiologiques spéciales? En d'autres termes, la découverte des alcaloïdes de la putréfaction a-t-elle désarmé la médecine légale?

C'est pour répondre à toutes ces questions que le gouvernement italien nomma, en 1880, une commis-

sion de chimistes, d'abord présidée par Selmi, puis, à la mort de ce dernier, par Cannizzaro. Cette commission a publié, en 1885, un volumineux rapport où sont relatées un assez grand nombre de recherches exécutées surtout par Marino Zuco (1).

Si ce travail avance quelques théories inacceptables, il établit aussi des éléments précieux pour satisfaire aux questions posées ci-dessus.

Nous avons vu, au chapitre précédent, que la réaction réductrice exercée par les bases cadavériques sur le ferricyanure de potassium en présence des sels ferriques et la production subséquente de bleu de Prusse n'avaient pas le caractère général que MM. Brouardel et Boutmy leur avaient d'abord attribué. M. A. Gautier a montré que cette réaction n'était pas spéciale aux alcaloïdes de la putréfaction : d'après M. Pouchet et Brieger, un certain nombre de ptomaïnes ne la présentent même pas.

Wefers Bettink et Van Dissel ont proposé, dans ces derniers temps, un réactif complexe, contenant de l'acide chlorhydrique, du chlorure ferrique, de l'anhydride chromique et du ferricyanure de potassium.

(1) *Relazione delle esperienze fatte nel laboratorio speciale della commissione della R. Universita di Roma sulle causi delle ptomaïne in riguardo alle perizie tossicologiche.* Roma, 1885, et *Gaz. chim. ital.*, t. XIII, 1883.

Dans ce rapport, écrit par Marino Zuco, l'auteur en arrive à mettre sur le compte de la neurine ou de la choline seules, les réactions chimiques et physiologiques attribuées aux ptomaïnes. Ces conclusions avaient, du reste, été présentées par un certain nombre de toxicologistes italiens, qui attribuaient l'extraction de la neurine au dédoublement de la lecithine, sous l'influence de l'acide sulfurique, introduit dans les recherches par la méthode de Dragendorff.

Les découvertes de MM. Gautier et Etard, étudiées au chapitre précédent, constituent la meilleure réponse aux prétentions de cette théorie.

D'après ces auteurs, ce réactif donnerait du bleu de Prusse avec toutes les ptomaïnes, alors que la morphine seule, parmi les alcaloïdes végétaux, serait capable d'en provoquer la formation. Brieger n'a pu vérifier le fait sur aucun des alcaloïdes découverts par lui.

Il n'y a donc pas de méthode générale susceptible de différencier, dans tous les cas, un alcaloïde végétal quelconque d'une ptomaïne quelconque. Un alcaloïde donné peut cependant être distingué d'une ptomaïne par une série de caractères particuliers qu'il nous reste à énumérer.

Tout d'abord, les recherches de Marino Zuco ont établi que la production des alcaloïdes de la putréfaction était toujours minime, et qu'il était possible de distinguer les ptomaïnes d'un grand nombre d'alcalis végétaux introduits dans l'organisme pendant la vie. Les ptomaïnes, et, en particulier, la neurine, se dissolvent quand elles sont impures dans l'alcool amylique, le chloroforme, la benzine, tandis qu'à l'état de pureté ces dissolvants ne les enlèvent pas. Il suffira donc de purifier une ptomaïne pour voir la solubilité primitive de cette base disparaître sous l'influence de la purification. On n'a pas encore démontré que ce caractère fut d'une généralité absolue, néanmoins les expériences de la commission italienne ont ouvert la voie, et fait espérer une solution à de nouveaux travaux.

D'autre part, nous avons vu que Liebermann et d'autres toxicologistes avaient extrait de certains cadavres un alcaloïde très voisin par sa constitution et ses propriétés de la conicine : cette ptomaïne en diffère cependant par deux caractères tranchés qui permettent d'établir une distinction absolue : elle n'est ni volatile, ni vénéneuse.

Pendant l'expertise citée plus haut (1), MM. Brouardel et Boutmy ont eu en mains un alcaloïde bleuissant le tournesol, précipitant par le réactif de Meyer, donnant par la potasse un précipité floconneux, se colorant en violet sous l'influence de l'acide nitrique à 60°. Cet alcaloïde pouvait, à première vue, être confondu avec la morphine, la codéine, la brucine, l'atropine, la vératrine. L'analogie avec cette dernière base se poursuivait encore dans un certain nombre de réactions. Un mélange d'acide sulfurique et de bioxyde de baryum colorait la ptomaïne en rouge brique à froid, en violet à chaud, l'acide chlorhydrique concentré et bouillant développait une coloration rouge cerise ; comme les réactions précédentes, les effets physiologiques de la ptomaïne semblaient appartenir en propre à la vératrine ; mais tandis que la vératrine végétale ne réduit pas le ferricyanure, la base cadavérique donnait aussitôt du bleu de Prusse, quand on la mettait en présence du ferricyanure et du perchlorure de fer.

Cette observation établit la possibilité de distinguer, même dans les expertises les plus difficiles, l'alcaloïde végétal introduit pendant la vie, des ptomaïnes cadavériques développées après la mort. En caractérisant les alcaloïdes extraits par toutes les réactions qui les différencient, on peut arriver à distinguer les uns des autres des produits qu'on était exposé à confondre avant que les travaux de MM. Gautier, Etard, Brieger n'eussent fait entrer les ptomaïnes dans des séries organiques à caractères chimiques bien définis.

(1) Il s'agit de l'examen des résidus d'un cadavre resté près de 18 mois sous l'eau.

DEUXIÈME PARTIE

Alcaloïdes physiologiques ou leucomaïnes

Il est quelquefois moins difficile de faire une découverte que d'en comprendre la portée. Avant la publication (1), au mois de janvier 1886, du mémoire qui devait établir, par une suite de déductions élevées appuyées sur une série de belles recherches, l'existence d'une fonction nouvelle dans la physiologie animale, les travaux sur cette question ne manquaient pas à qui aurait su les interpréter. Et cependant, quoique on eut découvert dans les tissus animaux des bases alcalines, aucun auteur n'avait rapproché ces découvertes ni compris la généralité de ces résultats.

M. le professeur Gautier a fait tomber cette barrière artificielle que des idées préconçues avaient élevée autrefois entre les phénomènes physiologiques des deux règnes, en attribuant aux tissus végétaux exclusivement le pouvoir de fabriquer des alcaloïdes.

Un des alcalis organiques les plus énergiques, la créatinine, a été découverte depuis longtemps (2) dans les urines du chien et de l'homme. La xan-

(1) Le nom générique de leucomaïnes (λεύχωμα, blanc d'œuf) a été donné par M. A. Gautier aux alcaloïdes qui se forment dans les tissus animaux pendant leur vie normale.

(2) A. Gautier. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 12 et 19 janvier 1886.

(3) Pettenkoffer l'a rencontrée dans l'urine humaine. *Ann. der Ch. und Ph.*, Bd LII.

thine (1), l'hypoxanthine (2), la guanine (3), la carnine (4), la bétaïne (5), rencontrées dans les tissus des animaux ou dans leurs produits excrémentitiels, sont des principes d'alcalinité plus faible, mais n'en sont pas moins des bases parfaitement caractérisées. L'attention n'avait pas été autrement attirée sur les alcalis d'origine animale, quand M. G. Pouchet (6) annonça dans sa thèse inaugurale, qu'il avait pu extraire de l'urine une base dont il avait caractérisé la fonction alcaloïdique par la préparation des chlorures doubles d'or, de platine, de mercure, ainsi que par les réactifs généraux.

L'année suivante, en 1881, à la suite de ses recherches sur les venins des serpents et la salive humaine, M. A. Gautier fut amené à considérer les alcaloïdes qui prennent naissance dans l'organisme animal comme des produits nécessaires de la vie des tissus (7). Dans le cours des années suivantes (8), M. A. Gautier continua ses recherches, compléta la série des alcaloïdes d'origine animale et publia, en

(1) Découverte par Marcet, en 1819, dans un calcul urinaire *Essay on the Chemical History and chemical Treatment of Calculous Disorders*. London, 1819.

(2) Découverte par Scherer dans la rate et le cœur. *Ann. der Chem. und Pharm.*, t. LXXIII, p. 328.

(3) Retirée du guano par Unger en 1844. *Ann. der Chem. und Pharm.*, t. LIX, p. 58.

(4) Découverte par Weidel, dans l'extrait de viande américaine *Zeitschrift für analyt. Ch.*, t. VI, p. 490 ; M. Pouchet l'a retirée de l'urine en 1880.

(5) Retirée des urines normales en 1869, par Liebreich.

(6) Thèse de Paris, 1880.

(7) *Bull. Acad. de Méd.*, 14 juin 1881.

(8) En 1882, Paterno et Spina publièrent au *Compt. rend. des séances de l'Acad. dei Lincei*, un mémoire où ils annoncèrent la présence constante dans le sang de bœuf normal d'alcaloïdes qu'ils avaient caractérisés, sans les analyser. Ces recherches et d'autres encore seront exposées ultérieurement.

1886, l'ensemble de ses travaux dans un long mémoire dont l'étude fera l'objet d'un chapitre spécial. Nous n'aborderons ce chapitre qu'après avoir décrit les bases alcalines, méconnues jusqu'à ces dernières années, bien que découvertes depuis longtemps dans les tissus animaux (1).

CHAPITRE PREMIER

BÉTAINES. — LEUCOMAINES DU GROUPE URIQUE.

Bétaïne. — $C^5H^{11}AzO^2$

$$\begin{array}{l} (CH^3)^3 \equiv Az - O \\ \quad\quad\quad\quad | \quad\quad\; | \\ \quad\quad\quad CH^2 - CO \end{array}$$

Anhydride interne de l'acide triméthyl-glycolaminique. — La bétaïne offre l'exemple assez fréquent du reste (2), d'une base alcaline qui établit, par sa présence simultanée dans les tissus animaux et végétaux, l'analogie des réactions chimiques chez tous les êtres vivants.

C'est Scheibler qui a retiré, en 1866, cette base du suc de betteraves. En 1869, Liebreich a reconnu sa présence dans l'urine; il en a fait la synthèse en même temps que Griess.

Les procédés de synthèse sont plus intéressants que les modes d'extraction, ils sont du reste plus pratiques.

(1) Nous décrirons en même temps l'adénine découverte tout récemment

(2) Les leucomaïnes du groupe urique sont dans le même cas.

1° On obtient la bétaïne en oxydant la neurine par le permanganate :

$$\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4OH\end{matrix}\Big> Az.OH + O^2 = \begin{matrix}(CH^3)^3Az - O \\ | \quad\quad | \\ CH^2 - CO\end{matrix} + 2H^2O$$

2° Par l'action de l'iodure de méthyle sur le glycocolle.

$$\begin{matrix}CH^2.Az\,H^2 \\ | \\ CO^2H\end{matrix} + 3CH^3I = \begin{matrix}(CH^3)^3\,Az - O \\ | \quad\quad | \\ CH^2 - CO\end{matrix} + 3HI$$

La bétaïne forme des cristaux volumineux, brillants, deliquescents de formule $C^5H^{11}AzO^2 + H^2O$. Elle s'unit avec les acides ainsi qu'avec le chlorure d'or et le chlorure de zinc. Le chlorure platinique donne avec le chlorhydrate de bétaïne un chloroplatinate jaune cristallin.

Carnine $C^7\,H^8\,Az^4\,O^3$. — Avec la carnine commence la série naturelle des alcaloïdes du groupe urique. Weidel a retiré cette base de l'extrait de viande américain qui en contient environ 1 0/0. M. Schützenberger l'a rencontrée dans l'eau de levûre.

Après avoir précipité par l'eau de baryte l'extrait de viande dissout dans l'eau, on filtre et on précipite par le sous-acétate de plomb; on lave le précipité et on l'épuise ensuite par l'eau bouillante qui dissout la carnine plombique d'où l'hydrogène sulfuré permet de retirer la carnine. Si le premier traitement ne donne pas la base pure, on transforme en dérivé argentique ; il est facile d'en extraire la carnine par l'hydrogène sulfuré.

Cette base est en cristaux blancs, mamelonnés, peu

solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, de saveur amère, de réaction neutre; elle renferme une molécule d'eau de cristallisation. Elle donne avec les sels solubles de plomb et d'argent, des composés métalliques; elle fournit avec l'acide chlorhydrique un sel que le chlorure de platine transforme en un chloroplatinate cristallin, de couleur jaune d'or. La carnine se comporte donc comme un corps du groupe urique, elle ne diffère du reste de l'hypoxanthine que par les éléments de l'acide acétique.

Traité par l'eau de brome elle donne de l'anhydride carbonique, du bromure de méthyle et du bromhydrate d'hypoxanthine.

$$C^7H^8Az^4O^3 + Br^2 = C^5H^4Az^4O.HBr + CH^3.Br + CO^2$$

Adénine (1). — $C^5H^5Az^5$. — Cette base qui ouvre la série des leucomaïnes du groupe urique proprement dit, a été découverte par Kossel en 1885. C'est en 1886 que cet auteur en a publié une étude complète. (2)

Voici le procédé suivi par Kossel pour isoler l'adénine. On fait bouillir, pendant 3 ou 4 heures, dans 200 litres d'eau acidulée par 0,5 pour 100 en volume d'acide sulfurique, 75 livres de pancréas de bœuf haché. On neutralise la liqueur par la baryte et on filtre. Le liquide qui passe est précipité par une solution ammoniacale d'azotate d'argent. Le précipité d'abord séché sur des plaques poreuses, est ensuite traité par l'acide azotique en présence d'un peu d'urée.

(1) *Berichte der deutsch. ch. Gess.*, 26 janvier 1885, et *Zeitsch. für phys. Chem.*, 11 mars 1886.

(2) L'adénine a été extraite des feuilles de thé sans l'intervention d'aucun acide, pour bien montrer qu'elle n'est pas une création artificielle des réactifs.

On chauffe au bain marie, on filtre, l'adénine se dépose à l'état de sel double argentique, en même temps que l'hypoxanthine et la guanine. Le précipité est décomposé par l'hydrogène sulfuré. L'addition d'un petit excès d'ammoniaque à la liqueur filtrée détermine la précipitation de la guanine et de la majeure partie de l'adénine, tandis que la sarcine et une petite quantité d'adénine restent en solution.

Le précipité d'adénine, mêlé de guanine, est repris à chaud par l'acide chlorhydrique étendu; quand la liqueur se refroidit, on obtient d'abord un dépôt de chlorhydrate de guanine, par évaporations subséquente, le chlorhydrate d'adénine cristallise; l'ammoniaque permet d'en extraire l'adénine qu'on peut purifier à l'état de sulfate et régénérer de nouveau par l'ammoniaque.

L'adénine est en grands cristaux à trois molécules d'eau de cristallisation, $C^5H^5Az^5 + 3H^2O$. Ces cristaux sont transparents, mais ils deviennent opaques quand on les chauffe; leur forme cristalline n'a pas encore été déterminée. L'eau froide ne les dissout que très peu; ils sont au contraire solubles à chaud. L'alcool, l'éther, le chloroforme ne les dissolvent pas. Les acides et les bases les dissolvent, au contraire, très bien; ils entrent en solution dans l'ammoniaque plus aisément que la guanine, plus difficilement que la sarcine.

L'adénine est neutre au tournesol; chauffée, elle jaunit, puis se sublime à 278°, en émettant l'odeur d'acide prussique. Elle s'unit aux acides et donne des sels magnifiquement cristallisés. Elle se combine également à un certain nombre de composés salins; avec c chlorure de platine elle fournit un chloroplatinate

jaune cristallin, avec l'azotate d'argent un dérivé argentique.

La potasse agissant à 200° sur l'adénine donne du cyanure de potassium

$$C^5H^5Az^5 + 5KOH = 5CAzK + 5H^2O$$

L'acide azoteux transforme l'adénine en sarcine. Cette transformation est intégrale

$$C^5H^5Az^3 + AzO^2H = C^5H^4Az^4O + Az^2 + H^2O$$

Guanine $C^5H^5Az^5O$. — Découverte par Unger (1) en 1844, la guanine a été rencontrée dans un très grand nombre de produits d'origine animale : dans la chair des mammifères, le foie, le pancréas, les écailles d'ablettes, les excréments d'oiseaux, d'insectes. Virchow a constaté sa présence dans les cartilages des porcs arthritiques. Enfin, tout récemment, Schultz et Bosshard (2) ont constaté la présence de la guanine, mêlée d'hypoxanthine et d'allantoïne, dans les jeunes pouces du platane, de la vigne et de quelques autres végétaux. Kossel a démontré que la nucléine se dédoublait en donnant entre autres produits de la guanine et de la xanthine. Toutes les cellules à noyau dans les deux règnes peuvent donc fournir la guanine et ses congénères, à la suite d'un dédoublement qui sera étudié avec quelques développements.

C'est en général du guano qu'on extrait la guanine en épuisant sur la substance l'action d'un lait de

(1) Loc. cit.
(2) *Berichte der deuts. chem. Gess.* Mai 1886.
(3) *Zeitschrift für phys. Ch.*, Bd V, p. 152 et Bd VII, p. 7.

chaux à l'ébullition; on filtre, le résidu est ensuite traité par une solution de carbonate de sodium; l'addition à la liqueur d'acétate de sodium et d'acide chlorhydrique provoque la précipitation d'un mélange de guanine et d'acide urique, l'acide chlorhydrique bouillant transforme la guanine en chlorhydrate, d'où l'ammoniaque sépare la guanine.

C'est une poudre amorphe, blanche, fort peu soluble; les acides et l'ammoniaque la dissolvent cependant, et ce dernier caractère la différencie de la xanthine et de la sarcine.

L'action oxydante d'un mélange de chlorate de potassium et d'acide chlorhydrique transforme la guanine en guanidine et en acide parabanique avec dégagement d'anhydride carbonique.

$$C^5H^5Az^5O + H^2O + O^3 =$$

$$= AzH{=}C\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases} + \begin{matrix} CO\text{-}AzH \\ | \\ CO\text{-}AzH \end{matrix}\Big\rangle CO + CO^2$$

Guanidine. Acide parabanique.

Sous l'influence de l'acide azoteux la guanine $C^5H^4Az^4O(AzH)$ se convertit en xanthine $C^5H^4Az^4O.(O)$

$$C^5H^4Az^4O\,(AzH) + AzO^2H = C^5H^4Az^4O^2 + Az^2 + H^2O$$

La guanine donne avec les bases des composés; elle s'unit aux sels, et on connaît des sulfates, des azotates, des chlorhydrates de guanine. L'acide picrique et le chlorure platinique se combinent à la guanine; avec ce dernier réactif on obtient un précipité cristallin jaune orangé de formule $C^5H^5Az^5O.HCl.PtCl^4 + 2H^2O$. Le chloromercurate renferme $(C^5H^5Az^5O.HCl)^2, HgCl^2 + H^2O$.

Sarcine ou hypoxanthine $C^5H^4Az^4O$. — La sarcine accompagne la guanine dans quelques plantes et dans la plupart des tissus animaux : les deux bases ont la même origine, le dédoublement de la nucléine ; aussi trouve-t-on la sarcine non seulement dans le foie, la rate, le cerveau, les reins, etc., mais encore dans les jeunes pousses des végétaux. On l'a rencontrée dans les produits de la putréfaction des substances albuminoïdes contenant de la nucléine, en particulier dans l'eau de levûre (Schützenberger).

Nous avons déjà vu que le brome transformait la carnine en sarcine.

Enfin, on peut obtenir l'hypoxanthine en traitant l'acide urique par l'hydrogène naissant développé par l'amalgame de sodium.

$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^4 = 2H^2O + \underset{\text{Sarcine.}}{C^5H^4Az^4O}$$

Horbaczewski ayant obtenu l'acide urique lui-même en partant du glycocolle et de l'urée, la synthèse totale de la sarcine est un fait accompli.

On extrait, en général, la sarcine des eaux-mères de la créatine : on sépare d'abord une petite quantité de xanthine par l'acétate de plomb et l'ammoniaque, on filtre et on précipite le liquide filtré par l'acétate de cuivre. Le composé cuivrique est dissous dans l'acide azotique bouillant, et la sarcine précipitée par l'azotate d'argent, qui contracte avec elle une combinaison peu soluble d'où on sépare l'argent par l'hydrogène sulfuré. On obtient de l'azotate de sarcine que l'ammoniaque décompose en mettant la sarcine en liberté.

L'hypoxanthine est une poudre blanche vaguement

cristalline. Elle est soluble dans 300 parties d'eau froide; il faut près d'un kilogramme d'alcool pour en dissoudre un gramme. Soumise à la distillation sèche, seule, ou au contact de la potasse, elle fournit de l'acide cyanhydrique, à la suite d'une réaction qu'il est utile de retenir, car elle nous servira à établir la constitution de la sarcine.

Cette base s'unit aux alcalis, forme avec les acides des sels bien cristallisés. L'acétate de cuivre, l'azotate d'argent s'unissent à elle; en solution chlorhydrique elle est précipitée par le chlorure de platine, en présence de l'acide azotique, par l'acide phosphomolybdique : elle donne les réactions des alcaloïdes ordinaires.

Le sous-acétate de plomb ammoniacal ne la précipite pas.

Xanthine $C^5H^4Az^4O^2$. — Comme les leucomaïnes précédentes, la xanthine est très répandue dans l'organisme, on l'a rencontrée dans presque tous les tissus ou les liquides de l'économie animale (1), elle y prend naissance par dédoublement de la nucléine. Marcet (2) l'a extraite pour la première fois, en 1819, d'un calcul urinaire. C'est M. A. Gautier (2) qui en a fait la synthèse totale en partant de l'acide cyanhydrique.

Neubauer retire la xanthine de l'urine en ajoutant à 50 litres d'urine de l'eau de baryte et du nitrate de

(1) Liebig, Wöhler, Bence-Jones, Scherer, Stædeler, Cloëtta, Neukomm, Naunyn ont extrait la xanthine des divers organes de l'économie. En 1862, Unger et Phipson l'ont retirée du guano des îles Jarvis.

(2) Loc cit.

(3) *Bull. de la Soc. chim.*, juin 1884.

baryum pour précipiter les acides sulfurique et phosphorique. On filtre, on évapore à consistance sirupeuse et on précipite par l'azotate d'argent ammoniacal. Le précipité qui s'est formé est décomposé par l'hydrogène sulfuré en présence d'acide chlorhydrique, on obtient par évaporation le chlorhydrate de xanthine.

On retire la xanthine de la chair musculaire par le procédé qui nous a servi à isoler la sarcine ; on sépare ces deux bases par l'acétate de plomb ammoniacal qui précipite la xanthine et laisse la sarcine en solution.

Quand la matière première ne contient guère que de la xanthine (calcul urinaire par exemple) ont dissout dans la potasse et on précipite la base pure par le gaz carbonique ; on n'a que rarement l'occasion d'employer ce procédé expéditif.

La xanthine se forme;

1° En réduisant l'acide urique par l'amalgame de sodium ;

$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2 = H^2O + \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2}$$

2° En traitant la guanine par l'acide azoteux ;

$$\underset{\text{Guanine.}}{C^5H^5Az^5O} + AzO^2H = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + Az^2 + H^2O$$

3° Quand (1) on chauffe l'acide cyanhydrique en tubes scellés au contact de l'eau et d'une quantité d'acide acétique suffisante pour saturer l'ammoniaque qui prend naissance. Il se produit en même temps des aci-

1) Loc. cit.

des aldéhydiques, de l'azulmine et l'homologue supérieur de la xanthine, la méthylxanthine (A. Gautier.)

$$C^5H^3(CH^3)Az^4O^2 = C^6H^6Az^2O^2.$$

Cette synthèse a une grande importance théorique sur laquelle nous reviendrons. M. A. Gautier représente la réaction par l'équation suivante dans laquelle on néglige, à dessein, l'azulmine :

$$11\ CAzH + 4H^2O = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + \underset{\text{Méthylxanthine.}}{C^6H^6Az^4O^2} + 3\,AzH^3$$

4° Dans le dédoublement de la nucléine par les acides étendus, en même temps que la guanine et l'hypoxanthine (1) (Kossel).

Quel que soit le procédé qui ait servi à l'obtenir, la xanthine affecte la forme d'une poudre blanche amorphe constituée par de petites masses sphériques accolées. A mesure que nous nous élevons dans la série de ces leucomaïnes du groupe urique, la solubilité diminue. La solubilité dans l'eau de la xanthine est de 1 gramme pour 14500 parties d'eau à froid, 1156 à l'ébullition. Elle est plus soluble dans les acides et les alcalis.

La chaleur détruit le xanthine avec formation de cyanure ammonique, l'hydrogène naissant la réduit à l'état d'hypoxanthine.

Elle se combine avec les alcalis, particulièrement avec l'ammoniaque pour former des xanthates. Les

(1) Cette synthèse est très intéressante : elle est à rapprocher à certains égards, de celle de la pyridine par Ramsay. Les deux réactions montrent bien avec quelle facilité l'acide cyanhydrique en se polymérisant donne des chaînes fermées, comme l'a indiqué M. A. Gautier.

acides s'unissent à elle pour donner des sels; enfin un certain nombre de composés la précipitent: le chlorure de platine donne un chloroplatinate jaune bien cristallisé, le chlorure mercurique, l'azotate d'argent agissent également.

De toutes ces réactions, la plus importante est celle qu'exerce l'acétate de cuivre. Il précipite la xanthine à l'ébullition seulement. C'est un caractère que MM. Gautier, Schüztenberger et Destrem ont fréquemment employé pour séparer cette base des mélanges où elle avait pris naissance.

Pseudoxanthine $C^4H^5Az^5O$. — Cette base a été découverte par M. A. Gautier dans le tissu musculaire du bœuf. Elle a été obtenue à l'aide d'un procédé qui a servi du reste à isoler de la même matière première d'autres alcaloïdes, dont les propriétés seront décrites au chapitre suivant, en même temps que la méthode d'extraction.

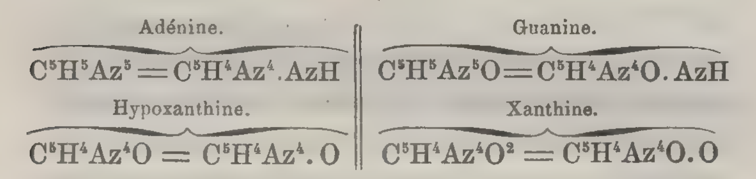
La pseudoxanthine est une poudre de couleur jaune clair, peu soluble dans l'eau à froid, soluble dans les alcalis et dans l'acide chlorhydrique; avec ce dernier acide elle donne un chlorhydrate qui ressemble à celui d'hypoxanthine. Il est formé de prismes à faces courbes, s'associant en étoiles et rappelant les cristaux en pierre à aiguiser de l'acide urique.

L'acétate de plomb ammoniacal, le sublimé corrosif, le nitrate d'argent, précipitent la pseudoxanthine aussi bien que la xanthine; comme cette dernière, la pseudoxanthine donne la réaction de la murexide.

Il y a donc une parenté étroite entre les deux leucomaïnes; M. A. Gautier n'ayant pas trouvé de xanthine dans le cours de ses recherches, il est probable

que les corps rencontrés dans les différentes parties de l'organisme et décrits sous le nom de xanthine n'étaient souvent que de la pseudoxanthine : la ressemblance entre les propriétés physiques et chimiques des deux bases favorisait la confusion.

Les quatre leucomaïnes uriques constituent un groupe très naturel par la communauté de leurs origines, l'analogie de leurs réactions, et la présence tout au moins probable, dans leurs molécules, d'un noyau identique. La réaction de l'acide azoteux sur deux de ces bases nous autorise à écrire leurs formules de la façon suivante :



Adénine.	Guanine.
$C^5H^5Az^5 = C^5H^4Az^4.AzH$	$C^5H^5Az^5O = C^5H^4Az^4O.AzH$
Hypoxanthine.	Xanthine.
$C^5H^4Az^4O = C^5H^4Az^4.O$	$C^5H^4Az^4O^2 = C^5H^4Az^4O.O$

Les propriétés chimiques de ces corps présentent des analogies que n'effacent pas les réactions de détail qui servent à les distinguer :

1° Ils possèdent tous un groupement $C^5H^4Az^4$ d'une remarquable stabilité qui, à certains égards, n'est pas sans analogie avec la stabilité des groupements pyridiques ;

2° Ils peuvent tous donner de l'acide cyanhydrique et deux d'entre eux, la xanthine et l'hypoxanthine, peuvent même être obtenus synthétiquement en partant de ce même acide cyanhydrique ;

3° Tous dérivent des substances albuminoïdes par des réactions originelles qui sont identiques ;

4° Enfin, trois d'entre eux présentent à un haut degré cette insolubilité dans l'eau que nous offrent les

composés pyridiques et aromatiques qui ne sont pas surchargés de chaînes latérales.

M. le professeur Gautier a émis sur la constitution de la xanthine et de la sarcine une théorie qui rend très bien compte des propriétés générales qui relient ces corps à leurs congénères.

Il admet que ces deux leucomaïnes peuvent être représentées par des formules cycliques qui montrent que l'acide cyanhydrique en se polymérisant a déterminé la chaîne fermée de ces composés (1).

```
            Az═C/H                      Az═C/H
           /      \                    /      \
H-CO-Az            CO       AzH=C              CO
           \      /                    \      /
            C —— C                      C —— C
           //     \\                   //     \\
       AzH          AzH            AzH          AzH
         Xanthine.                   Hypoxanthine.
```

La guanine et l'adénine, si voisines des deux corps précédents, pourraient peut-être, à leur tour, être figurées par les schémas suivants :

```
            Az═C/H                      Az═C/H
           /      \                    /      \
H-CO-Az            C=AzH    AzH=C              C=AzH
           \      /                    \      /
            C —— C                      C —— C
           //     \\                   //     \\
       AzH          AzH            AzH          AzH
          Guanine.                     Adénine.
```

Non seulement ces formules rendent compte des propriétés de ces alcaloïdes et de la remarquable sta-

(1) La présence du noyau cyanhydrique dans les matières protéiques avait été prévue et annoncée par M. A. Gautier. On sait quelle brillante confirmation la découverte de l'adénine a donné à ces prévisions.

bilité de leur noyau en présence de l'acide azotique par exemple, mais encore elles expliquent très bien la possibilité d'obtenir la xanthine par la polymérisation de l'acide cyanhydrique en présence de l'eau. La synthèse de la xanthine par la méthode due à M. A. Gautier est même le meilleur argument qu'on puisse invoquer en leur faveur.

Le composé CAzH peut en effet jouer le rôle de groupement tétratomique

$$\left[\begin{array}{c} | \\ -C- \\ | \\ -Az\,H \end{array}\right]^{IV}$$

ou de groupement diatomique

$$\left[\begin{array}{c} -C- \\ \| \\ AzH \end{array}\right]''$$

et réaliser ainsi ces chaînes fermées qui sont analogues à celle de la série pyridique et qu'on retrouve au centre de la molécule albuminoïde (1).

Nous retombons ici sur les conclusions de la première partie de cet exposé ; nous en vérifierons l'exactitude par des considérations multiples dans la suite de ce travail.

On ne peut cependant s'empêcher de noter, dès maintenant, la singularité apparente que révèlent les considérations précédentes, quand on voit le poison le plus terrible, l'acide cyanhydrique, former le squelette chimique de ce noyau cellulaire qui est le centre le plus actif des phénomènes de la vie.

(1) A. Gautier. *Bull. Soc. chim.*, juin 1884.

CHAPITRE II

LEUCOMAINES CRÉATINIQUES

L'existence des bases qui viennent d'être étudiées, l'analogie des phénomènes biologiques et des réactions putrides, la production des ptomaïnes au cours de la fermentation bactérienne des matières protéiques, déterminèrent, en 1881, M. A. Gautier à rechercher si, à l'état normal, les tissus animaux n'étaient pas comme les organes des plantes, capables de produire des alcaloïdes (1).

Les découvertes dont l'étude va faire l'objet de ce chapitre n'ont pas seulement confirmé ces idées théoriques; elles ont établi, sur des preuves expérimentales irrécusables, la formation universelle des leucomaïnes au sein des cellules normales de tous les êtres vivants, sans distinction de règne.

L'importance et l'homogénéité du tissu musculaire le désignaient tout naturellement aux recherches de M. A. Gautier, aussi les leucomaïnes découvertes par lui, ont toutes été extraites de la viande de bœuf fraîche. Cette extraction n'allait pas sans quelques difficultés; elle devait être conduite de telle sorte qu'on ne put objecter, dans la suite, que les substances obtenues, étaient des produits artificiels créés par les réactifs, pendant les diverses phases de l'opération.

La viande hachée (2) est soumise à une infusion

(1) M. A. Gautier. *Bull. Acad. méd.*, 19 janvier 1886.

(2) On opérait sur 30 kil. de viande bœuf. On a opéré aussi sur de l'extrait de viande Liebig.

de vingt-quatre heures dans le double de son poids d'eau tiède, additionnée de 0 gr. 25 d'acide oxalique et de 2 c.c. d'eau oxygénée par litre (1). On filtre sur un linge, on comprime le résidu à la presse, on réunit la liqueur qui s'écoule au liquide filtré, et on porte à l'ébullition pour coaguler l'albumine. On sépare cette dernière par le filtre, la liqueur est ensuite évaporée dans le vide à une température qui ne dépasse pas 50°. Le résidu acide, visqueux est repris par l'alcool à 99° qui abandonne par évaporation dans le vide un nouveau résidu, repris à son tour par une nouvelle quantité d'alcool à 99°, à chaud cette fois. Si l'on a soin d'abandonner au repos la liqueur filtrée, on observe au bout de vingt-quatre heures la formation d'un dépôt qu'on sépare par le filtre. La liqueur alcoolique qui passe est alors additionnée d'éther à 65° jusqu'à cessation de précipité et abandonnée à elle-même durant vingt-quatre heures (2). Le précipité est jaune, épais, de saveur amère ; au bout de quelque temps, surtout en présence de l'éther absolu, il se dépose de ce magma des cristaux qu'on sépare à la trompe du liquide sirupeux, verdâtre, fluorescent dans lequel ils baignent. Ces cristaux (A) sont ensuite lavés à l'alcool à 99° froid. Cet alcool entraîne, sans dissoudre les cristaux, la liqueur interposée qui les imprègne.

L'alcool à 95° bouillant enlève à ces cristaux : 1° une base que nous décrirons tout à l'heure sous le nom de xanthocréatinine, $C^5H^{10}Az^4O$; 2° des cristaux

(1) Pour éviter toute fermentation.

(2) Il reste encore dans les eaux mères éthéro-alcooliques à l'état de traces, une base à odeurs de fleurs d'aubépine.

qui se déposent dans les eaux mères du premier alcaloïde et qu'on examine successivement.

Les cristaux primitifs (A) débarrassés des composés précédents et lavés à l'alcool, laissent un résidu que l'on reprend par l'eau bouillante. De la solution aqueuse se dépose d'abord, en minime proportion, une première base, l'amphicréatine $C^9 H^{19} Az^7 O^4$. La concentration des eaux mères fournit une nouvelle matière jaune orangé : la crusocréatinine $C^5 H^8 Az^4 O$.

Les solutions alcooliques d'où ces trois premières bases ont été extraites, convenablement traitées par l'acétate de cuivre à chaud, donnent un précipité que l'hydrogène sulfuré décompose, en mettant en liberté un nouvel alcaloïde, la pseudoxanthine $C^4 H^5 Az^5 O$ (1).

Enfin des eaux mères qui ont abandonné la xantocréatinine et la crusocréatinine, on peut encore extraire deux leucomaïnes complexes de formules $C^{11}H^{24}Az^{10}O^5$ et $C^{12}H^{25}Az^{11}O^5$.

Avant de décrire ces composés nouveaux dont la découverte est due également à M. A. Gautier, nous décrirons en détail la créatinine.

Créatinine. — $C^4H^7Az^3O$

$$AzH{=}C\begin{cases} AzH - CO \\ Az(CH^3) - CH^2 \end{cases}$$

Anhydride interne de la guanidine dérivée de l'acide méthylaminacétique (2). — Elle a été découverte par Liebig dans l'action de l'acide chlorhydrique sur la créatine. Valenciennes et Frémy l'ont rencontrée dans les muscles de crustacés ; Pettenkofer l'a extraite de l'urine humaine par le procédé suivant, modifié par Neu-

(1) Cette base a été étudiée au chapitre précédent.

(2) La chaîne de la créatinine est plutôt fermée par un groupement imidé que par un véritable anhydride.

bauer. 300^{cc} d'urine sont alcalinisés par un lait de chaux ; on ajoute du chlorure de calcium, après quelques heures on filtre, et on évapore à sec au bain-marie la liqueur filtrée, puis on ajoute 30 à 40 c.c. d'alcool. Un dépôt ne tarde pas à se produire, on s'en débarrasse par filtration. Les eaux mères alcooliques concentrées et additionnées de chlorure de zinc abandonnent la combinaison bien connue $(C^4H^7Az^3O)^2$, $ZnCl^2$ d'où il est facile de retirer la créatinine pure, à l'aide de l'hydrate de plomb.

L'urine de la journée, contient de 0 gr. 52 à 0 gr. 81 de créatinine (Hofmann).

Pour comprendre la constitution de la créatinine il est nécessaire de remonter la chaîne synthétique des réactions qui permettent d'obtenir la créatine à partir de ses éléments. Les modes de synthèse du glycocolle ou acide aminacétique et de la cyanamide étant connus, si on fait agir ces deux corps l'un sur l'autre la réaction suivante s'effectue :

$$C\begin{cases} AzH \\ AzH \end{cases} + \begin{matrix} CH^2.AzH^2 \\ | \\ CO^2H \end{matrix} = AzH = C\begin{cases} AzH^2 \\ AzH\text{-}CH^2.CO^2H \end{cases}$$

Ce dernier corps dont la formule brute est $C^3H^7Az^3O^2$, diffère par CH^2 en moins de la créatine $C^3H^9Az^3O^2$ qui est par conséquent son homologue supérieur.

Si donc, dans l'équation précédente, on remplace le glycocolle par le glycocolle méthylé

$$\begin{matrix} CH^2.AzH(CH^3) \\ | \\ CO^2H \end{matrix}$$

on doit obtenir la créatine ordinaire par l'action de la cyanamide. C'est ce qu'a réalisé Volhardt.

$$C\begin{cases} AzH \\ AzH \end{cases} + \begin{array}{l} CH^2.AzH(CH^3) \\ | \\ CO^2H \end{array} = AzH{=}C\begin{cases} AzH^2 \\ Az(CH^3)CH^2.CO^2H \end{cases}$$

Si on ajoute à de la créatine de l'acide chlorhydrique concentré en excès, et qu'on évapore à sec au bain-marie, la créatine perd de l'eau et donne du chlorhydrate de créatinine.

$$\left\{ \begin{array}{l} AzH{=}C\begin{cases} AzH^2 \\ Az(CH^3)CH^2.CO^2H \end{cases} - H^2O = \\ = AzH{=}C\begin{cases} AzH - CO \\ \qquad\quad | \\ Az(CH^3).CH^2 \end{cases} \end{array} \right.$$

La créatinine forme des prismes clinorhombiques solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool. C'est une base puissante qui s'unit aux acides, déplace l'ammoniaque de ses combinaisons, précipite l'azotate d'argent, le sublimé corrosif, etc., etc. Elle donne, avec le chlorure de zinc et le chlorure de cadmium, des combinaisons cristallines caractéristiques découvertes par Pettenkofer.

Par oxydation, à l'aide du permanganate de potassium, elle donne de la méthylguanidine et du gaz carbonique (Dessaignes).

$$\left\{ \begin{array}{l} AzH{=}C\begin{cases} Az(CH^3).CH^2 \\ \qquad\qquad\;\; | \\ AzH - CO \end{cases} + O^3 = \\ = AzH{=}C\begin{cases} AzH^2 \\ AzH(CH^3) \end{cases} + 2\,CO^2 \end{array} \right.$$

La créatinine peut fixer de l'eau et se transformer en créatine. Une action plus prolongée de l'eau à 100°,

en présence des alcalis lui fait perdre de l'ammoniaque et la transforme en méthylhydantoïne (glycolylmonuréide méthylée).

$$AzH{=}C\begin{cases} AzH - CO \\ \quad\quad\quad\;\; | \\ Az(CH^3)CH^2 \end{cases} + H^2O = AzH^3 + CO\begin{cases} AzH - CO \\ \quad\quad\quad\;\; | \\ Az(CH^3.)CH^2 \end{cases}$$

Outre les combinaisons moléculaires signalées ci-dessus, la créatinine donne, avec les acides, des sels bien cristallisés.

La facilité avec laquelle la créatinine donne de la méthylhydantoïne et de l'urée, lui assure probablement un rôle intermédiaire important, dans la genèse physiologique de cette substance aux dépens des matières protéiques.

Xanthocréatinine. $C^5H^{10}Az^4O$. — Ce sont des paillettes minces, jaune soufre, grasses au toucher, rappelant un peu celles de la cholestérine. Au microscope, elles affectent la forme de tables rectangulaires; elles sont amères au goût, exhalent à froid une légère odeur cadavérique. Quand on les dissout dans l'alcool bouillant, on perçoit l'odeur d'acétamide.

La xanthocréatinine est soluble dans l'eau froide et dans l'alcool à 99° bouillant. Au tournesol, elle offre la réaction amphotère (1); elle s'unit à l'acide chlorhydrique, elle donne avec le chlorure d'or un chloraurate difficile à faire cristalliser. L'azotate d'ar-

(1) Ce qui veut dire qu'elle rougit le papier bleu et bleuit le papier rouge. Un assez grand nombre de substances organiques qui possèdent dans leurs molécules, des groupements aminés ou amidés ainsi que des fonctions acides ou alcooliques tertiaires, affectent le tournesol de la même façon. Certains produits d'origine animale, le lait par exemple, présentent également la réaction amphotère.

gent donne à froid un précipité floconneux, soluble à chaud et cristallisant en aiguilles.

Avec le chlorure de zinc elle donne une combinaison double cristallisée en aiguilles, analogue à celle que produit, dans les mêmes circonstances, la créatinine $C^4H^7Az^3O$ dont elle ne diffère que par CH^3Az. Le chlorure mercurique précipite la xanthocréatinine en blanc jaunâtre. Ni l'acide oxalique ni l'acide azotique ne la précipitent; il en est de même de l'acétate de cuivre, caractère qui sépare cette leucomaïne de la xanthine et de l'hypoxanthine.

Parmi les réactifs généraux des alcaloïdes, le tannin et le phosphomolybdate de sodium précipitent la xanthocréatinine : avec le chloromercurate et l'iodure de potassium ioduré on n'obtient aucun trouble dans la liqueur.

Si on compare la formule de l'hypoxanthine $C^5H^4Az^4O$ avec celle de la xanthocréatinine, on constate que cette dernière base ne diffère de l'hypoxanthine que par H^6 en plus. On a cherché à éliminer par oxydation cet excès d'hydrogène; l'action du permanganate à 30 ou 40° a fourni une substance noire analogue à l'azulmine. Quand on fait agir l'oxyde mercurique récemment précipité, on obtient un composé qui cristallise dans l'alcool à 93° bouillant en aiguilles légèrement alcalines donnant un chloroplatinate cristallin. Si on ajoute de l'éther à la solution alcoolique, le magma se transforme en longues aiguilles blanches, soyeuses, qui ressemblent à la caféine et dont le point de fusion 174°, diffère de 4 degrés du point de fusion de la caféine, 178°.

La xanthocréatinine est toxique, même à faible dose : elle détermine de l'abattement, de la somno-

lence, une extrême fatigue, la défécation et les vomissements répétés.

Crusocréatinine (1). $C^5H^8Az^4O$. — Elle forme des cristaux de couleur jaune-orange ayant la forme de pavés émoussés ou légèrement obliques.

Leur solution aqueuse, légèrement amère au goût, est faiblement alcaline aux papiers réactifs. Le chlorhydrate de crusocréatinine est cristallisé, il donne avec le chlorure platinique un chloroplatinate soluble en prismes déliés réunis en pinceaux : avec le chlorure d'or, on observe la formation d'un chloraurate cristallin partiellement réductible à chaud.

La crusocréatinine précipite à froid l'alumine des solutions d'alun ; en liqueur un peu concentrée, elle s'unit au chlorure de zinc et forme alors une poudre cristalline soluble à chaud. Elle n'est précipitée ni par l'acide oxalique ni par l'acide nitrique ; l'acétate de cuivre à chaud n'agit pas sur elle, cette base n'appartient donc ni à la série de l'urée et de la guanidine, ni au groupe de la xanthine et des corps homologues.

Cette leucomaïne est précipitée en blanc par le sublimé, en jaune par la solution de phosphomolybdate ; elle ne réduit pas le ferricyanure.

Les propriétés chimiques de la crusocréatinine présentent donc les plus grandes analogies avec celles de la créatinine ordinaire dont la crusocréatinine ne diffère que par le groupement

$$\left[\begin{array}{c} -C- \\ \| \\ AzH \end{array}\right]''$$

(1) Ce nom a été donné à la leucomaïne $C^5H^8Az^4O$, à cause de sa couleur orangée et de ses analogies avec la créatinine.

Amphicréatine (1) $C^9H^{19}Az^7O^4$. — Prismes obliques, brillants à faces légèrement courbes, peu solubles à froid dans l'eau, de couleur blanc jaunâtre, de saveur à peine amère. Chauffés à 100°, ces cristaux décrépitent vers 110°; ils deviennent opaques sans changer de forme.

Le chlorhydrate, le chloraurate, le chloroplatinate d'amphicréatine sont solubles et cristallisés. Ni l'acétate de cuivre, ni le chlorure mercurique ne précipitent l'amphicréatine; le phosphomolybdate produit un préciptité jaune pulvérulent. Cet alcaloïde ne donne pas la réaction de la murexide, ce qui l'éloigne des leucomaïnes du groupe urique précédemment étudiées.

L'amphicréatine a les plus grandes analogies avec la créatine : sa formule brute $C^9H^{19}Az^7O^4$ paraît s'en éloigner beaucoup; en réalité elle répond à deux molécules de créatine, plus un groupement CAzH.

$$\underset{\text{Amphicréatine.}}{C^9H^{19}Az^7O^4} = 2\,\underset{\text{Créatine.}}{C^4H^9Az^3O^2} + CAzH$$

De même, la crusocréatinine ne diffère de la créatinine que par CAzH en plus.

Pour terminer l'analyse du travail d'ensemble dans lequel M. A. Gautier a décrit pour la première fois les leucomaïnes créatiniques, il nous reste à parler brièvement de deux bases plus complexes qui accompagnent les précédentes dans le tissu musculaire.

Base $C^{11}H^{24}Az^{10}O^5$. — M. A. Gautier l'a retirée des eaux mères de la xanthocréatinine. Elle forme des tables minces, rectangulaires, insipides, incolores ou

(1) Auprès de la créatine.

jaunâtres, présentant la réaction amphotère, elle donne des sels : le chloroplatinate, soluble, est bien cristallisé. Chauffée à 180°-200° en vase clos, cet alcaloïde donne de l'acide carbonique, de l'ammoniaque et une base nouvelle cristallisée dont l'étude n'a pas encore été faite.

Base $C^{12}H^{25}Az^{11}O^{5}$. — Ce composé extrait des eaux mères de la crusocréatinine, se présente sous forme de tables rectangulaires, fragiles, soyeuses. C'est une base faible donnant des sels bien cristallisés.

Les deux leucomaïnes précédentes n'ont pas encore été complètement étudiées ; il faut remarquer qu'elles diffèrent par CAzH l'une de l'autre. On a de plus la relation théorique.

$$C^{11}H^{24}Az^{10}O^{5} = 2C^{5}H^{10}Az^{4}O^{2} + CH^{4}Az^{2}O$$

Or nous avons déjà vu que la base $C^{11}H^{24}Az^{10}O^{5}$ chauffée à une température où l'urée se décompose, donnait les produits de décomposition de cette urée, l'anhydride carbonique et l'ammoniaque.

De plus, la base $C^{5}H^{10}Az^{4}O^{2}$ ne diffère de la créatine que par CAzH en plus et on peut admettre que l'amphicréatine déjà étudiée $C^{9}H^{19}Az^{7}O^{4}$ est constituée par l'union de cette base hypothétique $C^{5}H^{10}Az^{4}O^{2}$ et de la créatine.

$$\underset{\text{Amphicréatine.}}{C^{9}H^{19}Az^{7}O^{4}} = \underset{\text{Créatine.}}{C^{4}H^{9}Az^{3}O^{2}} + C^{5}H^{10}Az^{4}O^{2}$$

Le groupe des leucomaïnes créatiniques forme donc une série naturelle dont tous les termes, sont homologues par rapport à CAzH ; c'est-à-dire qu'ils diffèrent les uns des autres par le groupement cyanhydrique,

comme les carbures homologues, par exemple, diffèrent par le groupement CH^2. Les idées plusieurs fois émises par M. A. Gautier, sur l'importance du copule CAzH dans la molécule des matières protéiques trouvent ici une nouvelle confirmation.

Pour terminer l'histoire chimique des leucomaïnes créatiniques, il faut faire observer que leur constitution n'est pas encore définitivement connue mais qu'elle pourrait peut-être bien, d'après M. A. Gautier, être représentée par des noyaux cycliques analogues à ceux des leucomaïnes uriques, bien que légèrement modifiés.

Si nous rapprochons ce fait de la présence d'une chaîne fermée dans la bétaïne, la créatinine, les alcaloïdes du groupe urique, nous sommes amenés à constater l'existence d'un noyau cyclique dans les leucomaïnes les mieux connues. Cette particularité n'est peut-être pas fortuite.

CHAPITRE III

LEUCOMAINES NON SÉRIÉES

Ce chapitre sera consacré à l'étude des leucomaïnes qui n'entrent dans aucune des deux séries : urique ou créatinique, comprenant la presque totalité des leucomaïnes connues. La plupart de ces alcaloïdes n'étant pas chimiquement définis, toute tentative de classification rationnelle serait inutile. Nous les étudierons d'après leurs origines, en commençant par

les leucomaïnes urinaires, les plus importantes ; nous passerons en revue les travaux récents sur les alcaloïdes extraits des divers organes de l'économie humaine, à l'état normal ou pendant la période pathologique : nous rapprocherons enfin des faits établis, l'histoire chimique et physiologique des poisons de nature alcaloïdique retirés des tissus des espèces animales toxiques ou du venin de certains ophidiens.

Leucomaïnes urinaires.— Dans sa thèse inaugurale, M. G. Pouchet (1) annonça, en 1880, qu'on pouvait retirer de l'urine une uréide, l'allantoïne, une première base déjà connue, la carnine, et un second alcaloïde qu'il analysa plus tard. Le procédé d'extraction suivi par M. Pouchet a été décrit par lui, nous n'en rappellerons que le principe : cette méthode consiste à traiter les matières contenant les alcaloïdes par le tannin, à décomposer les tannates produits par l'hydrate de plomb et à soumettre à la dialyse. De la partie dialysable, M. Pouchet a pu isoler un corps en cristaux fusiformes déliquescents, à réaction faiblement alcaline, s'unissant aux acides pour donner des sels cristallisés. Le chlorhydrate de cette base fournit avec les chlorures d'or, de platine, de mercure des sels doubles. L'analyse du chloroplatinate conduit soit à la formule $C^7H^{12}Az^4O^2$, soit à une formule ne différant de la première que par H^2 en plus, c'est-à-dire $C^7H^{14}Az^4O^2$ (2).

L'urine paraît en outre contenir, d'après M. Pouchet, de fort petites quantités de bases hydropyridi-

(1) Thèse de Paris, 1880.
(2) Pouchet. *Monit. scientif. de Quesneville*, 1884, p. 253.

ques analogues ou identiques à celles obtenues dans la putréfaction du poisson par MM. Gautier et Etard.

Les leucomaïnes urinaires présentent un grand intérêt ; elles offrent des variations de quantité et de caractères qui reflètent l'état de santé ou de maladie de l'organisme : aussi les a-t-on étudiées dans ces derniers temps, plutôt en analysant leurs effets physiologiques qu'en déterminant par des caractères précis, leur nature et leur composition.

M. A. Gautier (1) a montré que les urines pathologiques contenaient une plus grande quantité de leucomaïnes que les urines physiologiques ; ces dernières n'en contiendraient même pas trace dans certains cas, d'après M. Villiers (2) ; mais cette dernière assertion a été sérieusement contestée.

Il est certain qu'en général, à l'état de maladie, la quantité de principes toxiques éliminés paraît plus considérable ; toutefois ce résultat ne se vérifie pas indistinctement dans toutes les affections. Ainsi MM. Lépine et Guérin (3) ont trouvé des alcaloïdes dans l'urine des typhiques et des pneumoniques, ils n'en ont pas trouvé trace dans l'urine diabétique. Les effets toxiques varient du reste suivant l'état pathologique, non seulement par l'intensité mais encore par les caractères.

On doit à M. Ch. Bouchard (4) des études très étendues sur l'action toxique urinaire. L'urine était reçue dans un bocal contenant de l'acide borique, pour évi-

(1) *Bull. Soc. chim.*, 1885.
(2) *Bull. Soc. chim.*, 42, 550-552.
(3) *Revue de médecine*, 1884, p. 765.
(4) *Revue de médecine: Soc. Biologie. Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, passim, de 1882 à 1886.

ter toute fermentation. On sursaturait le liquide par la soude. On reprenait par l'éther qu'on évaporait après décantation. Le résidu, dissous dans l'eau acidulée servait de point de départ aux expériences. M. Bouchard évalue à 1 milligr. par jour la quantité d'alcaloïde produite par un typhique ; la toxicité de ces leucomaïnes, ainsi fabriquées en pleine fièvre typhoïde, n'est pas aussi intense qu'on pourrait le croire ; dans un seul cas, M. Bouchard a pu observer la dilatation de la pupille et l'accélération des battements du cœur.

A la suite de ses recherches récentes (1) sur l'action toxique des urines normales injectées dans les veines, l'éminent professeur de pathologie générale estime que l'empoisonnement, ainsi provoqué, n'est pas dû à un alcaloïde; les agents d'intoxication, dit-il, sont multiples et l'intoxication est elle-même sous le coup d'influences de divers ordres, encore mal déterminées. Ces conclusions nous dispenseront de pousser plus loin l'étude de l'action toxique urinaire et d'étudier en détail l'antagonisme si curieux des principes convulsivants fabriqués pendant le sommeil, des principes narcotiques produits pendant la veille, poisons singuliers qui semblent chargés par la succession ininterrompue de leurs effets physiologiques, d'assurer les alternatives de veille et de sommeil.

Leucomaïnes du sang, du foie, du cerveau, du cœur, du poumon, de l'œuf. — En 1882, deux savants italiens, Spica et Paterno, communiquèrent à l'Académie

(1) *Comptes rendus*, mars 1886.

dei Lincei un mémoire (1) sur la présence des alcaloïdes dans le sang de bœuf, analysé à la sortie de la veine, dans l'albumine inaltérée, dans le pain frais..., etc. Par une méthode analogue à celle de Stas-Otto, ces auteurs purent isoler du sang de bœuf en particulier, des traces d'une substance précipitable par le phosphomolybdate et susceptible de réduire à la longue le chlorure d'or et le chlorure ferrique. Paterno et Spica, opéraient sur des quantités de sang insuffisantes dans ces sortes de recherches (1,500 gr.); aussi ne purent-ils pas analyser la minime quantité d'alcaloïde qu'ils avaient réussi à isoler. L'étude de l'albumine de 300 œufs frais leur fournit un résultat analogue.

Ces essais furent repris par la Commissien italienne des ptomaïnes qui publia le résultat de ses recherches en 1885, dans un mémoire déjà cité (2). Les chimistes italiens isolèrent de l'œuf, du sang, du cerveau, des traces d'un produit basique qui ne fut caractérisé comme alcaloïde que par des réactions qualitatives. La méthode de Stas leur permit de retirer du foie deux leucomaïnes, dont l'une présente à l'état de sulfate acide une belle fluorescence violette, elle réduit le ferricyanure de potassium ; la seconde base, qui donne un chloraurate cristallin, parait être la neurine. Les deux alcaloïdes ont été déterminés par l'action des réactifs généraux, sans définition analytique.

En 1882, Guareschi et Mosso (3), rencontrèrent

(1) Les recherches de Spica et Paterno ont été publiées par la *Gazetta chimica itatiana*, t. V, p. 350, en un mémoire dont le *Moniteur scientifique de Quesneville* a donné la traduction au mois de juin 1882, p. 580.

(2) *Relazione*......, etc. Loc. cit.

(3) *Archives italiennes de biologie*, 1882 et 1883.

dans le cerveau frais et dans la viande de veau, des traces de leucomaïnes qu'ils attribuèrent à l'action des réactifs ou à l'altération des matières protéiques, se refusant à admettre les résultats de leurs propres recherches. Enfin, ces mêmes auteurs ont trouvé une base, probablement la neurine, dans le cœur et le poumon. Des observations analogues furent faites en 1883, par Coppola (1), sur du sang de chien.

L'étude des alcaloïdes du sang méritait d'être reprise. A l'aide de la méthode indiquée par M. le professeur Gautier, M. Robert Würtz a recherché les leucomaïnes du sang normal de bœuf recueilli et traité au sortir de la veine, de façon à éviter toute cause d'erreur due à des impuretés. En opérant sur 15 litres de sang, M. Robert Würtz a obtenu une certaine quantité de produits cristallins à réaction alcaline, donnant des chloroplatinates, des chloraurates, des chloromercurates en cristaux bien nettement définis. Il a réussi à isoler également du sang de bœuf à l'état de chlorhydrates, des bases volatiles. L'analyse de ces produits n'a pu encore être faite, à cause de leur minime quantité (2).

Leucomaïnes de la rate. — M. Morelle (3) a déterminé la présence, dans la rate de bœuf, d'un alcaloïde qu'il a retiré à l'état de chlorhydrate, cristallisé en aiguilles déliquesentes. Ce chlorhydrate a pu être transformé en chloraurate, puis en chloroplatinate bien

(1) *Ber. der deuts. ch. Gessel.*, 1883. p. 1241.

(2) Je remercie M. Robert Würtz de m'avoir communiqué obligeamment les résultats inédits de son travail.

(3) *Recherches des leucomaïnes dans la rate, par le Dr Morelle* Lille, Danel, 1886.

cristallisé. Les effets physiologiques de cette nouvelle leucomaïne ont été déterminés par M. Laborde, qui en a essayé l'action sur des grenouilles et sur des cobayes.

On a observé sur le cobaye des accidents dyspnéiques, des soubresauts convulsifs, l'animal était triste et immobile; il est mort au bout de quelques heures; à l'autopsie on a constaté des ecchymoses sous-pleurales une infiltration œdémateuse étendue, du côté des viscères. Le cœur semblait s'être arrêté en systole.

L'injection du poison dans le tissu cellulaire d'un autre cobaye a déterminé des accidents toxiques et des désordres anatomiques du même genre, compliqués d'une tuméfaction notable du membre.

Chez les grenouilles, on a observé une excitation générale immédiate, bientôt suivie de collapsus. L'animal excité ne réagit plus; les mouvements respiratoires, les battements cardiaques diminuent de fréquence : la mort survient 4 ou 5 heures après l'injection du poiscn.

Leucomaïnes intestinales. — Le contenu de l'intestin renferme des alcaloïdes qui s'y forment probablement en vertu d'une double origine; car ils prennent naissance simultanément pendant les phénomènes physiologiques de la digestion, et pendant la destruction des albuminoïdes opérée par les bactéries intestinales.

M. Pouchet (1) a extrait par le chloroforme des fécès d'un cholérique une base qui se rattache, suivant toute probabilité, à la série pyridique. C'est une substance huileuse, oxydable qui réduit énergique-

(1) *Comptes rendus*, t. C, p. 220-222.

ment le ferricyanure, le chlorure d'or, le chlorure de platine, et donne un chlorhydrate qui se dissocie dans le vide. Cette base est un poison violent dont M. Pouchet a ressenti les effets toxiques; ils se sont traduits par une sensation de froid pénible, des nausées, un embarras gastrique persistant.

Chez les animaux, cet alcaloïde provoque le ralentissement des mouvements du cœur; après la mort, la rigidité cadavérique survient rapidement.

Le même auteur (1) a rencontré dans le liquide de culture du microbe en virgule de Koch des traces d'alcaloïdes qui paraissent être identiques avec le précédent.

Par la méthode de Stas, M. Villiers a pu retirer du contenu intestinal de deux cholériques 0 g. 02 environ d'un alcaloïde liquide, fortement alcalin à odeur d'aubépine; cet alcaloïde détermine chez les animaux des tremblements nerveux, ainsi que la variation périodique des battements du cœur (2).

La méthode de Stas a également permis à M. Villiers d'extraire des organes de deux enfants, morts de broncho-pneumonie consécutive à la rougeole, un alcaloïde volatil, sans action sur le tournesol, excitant l'éternuement. Cette base ne réduit que lentement le ferricyanure, elle précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes et donne un chlorhydrate bien cristallisé.

Les organes d'un enfant mort de diphtérie, ont fourni à M. Villiers une base analogue à la précédente.

Leucomaïne du pus. — MM. Capitan et Charrin (3)

(1) *Comptes rendus*, t. CI, p. 510-511.
(2) *Comptes rendus*, t. XCIX et C.
(3) *Soc. de biol.*, 1882, p. 862.

ont retiré du pus bleu une substance singulière, la pyocyanine, qui se dissout dans le chloroforme; l'acide sulfurique l'enlève aux solutions chloroformiques en la colorant en rouge : au contact des alcalis elle repasse au bleu. La combinaison qu'elle forme avec l'acide sulfurique, la réaction réductrice qu'elle exerce sur le ferricyanure de potassium permettraient peut-être de la ranger parmi les alcaloïdes d'origine animale.

L'étude de la pyocyanine mériterait d'être reprise.

Leucomaïne salivaire. — Si (1) l'on reprend l'extrait soluble de la salive normale par un peu de ferricyanure et qu'on ajoute à la solution du perchlorure de fer on obtient immédiatement un abondant précipité de bleu de Prusse.

L'extrait de salive traité par un peu d'acide chlorhydrique étendu est précipité par le réactif de Meyer. Le précipité lavé, décomposé par l'hydrogène sulfuré et filtré donne une solution où il est possible de montrer, par évaporation, la présence d'un chlorhydrate en fines aiguilles microscopiques, donnant avec le chlorure d'or et celui de platine des cristaux solubles très altérables.

L'extrait, repris par l'eau, de 20 grammes de salive normale, et injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un oiseau, a produit sur l'animal une stupeur intense accompagnée d'un assoupissement, qui n'a pas duré moins de trois ou quatre heures.

M. le professeur Gautier a probablement opéré avec de la salive excrétée pendant la journée, et on sait que M. le professeur Bouchard (1) a montré tout ré-

(1) On doit à M. le professeur Gautier la connaissance de ces faits, rapportés in *Bull. Acad. de méd.*, séance du 26 juillet 1881.

(2) *Comptes rendus*, 1886.

cemment que les urines du jour contenaient un principe narcotique, tout comme la salive dans l'expérience de M. Gautier. Les urines de la nuit sont au contraire convulsivantes; peut être la salive émise pendant le sommeil a-t-elle une action convulsivante aussi. L'expérience mériterait d'être essayée ; elle montrerait peut être que le principe de l'urine et celui de la salive constituent un seul et même poison, éliminé par deux émonctoires différents.

Leucomaïnes contenues dans les venins d'un certain nombre de serpents et de batraciens. — En 1852, Cloëz et Gratiolet (1), étudiant les venins contenus dans les pustules cutanées des batraciens, purent en extraire une substance précipitant en blanc par le chlorure mercurique et donnant avec le chlorure de platine un chloroplatinate.

Quelques années plus tard, en 1866, Zalesky isola un de ces alcaloïdes dont il détermina la formule : $C^{34}H^{60}Az^{2}O^{5}$; il lui donna le nom de *samandarine*.

M. le professeur Gautier fut conduit à l'étude, cidessus résumée, des poisons salivaires par une série de recherches précises effectuées sur le venin du Naja tripudians (*Cobra capello* des Portugais) (2). Ces travaux ont fait disparaître le caractère quelque peu mystérieux, qui enveloppait dans ces dernières années encore, l'action du venin des serpents; à ce titre, ils méritent d'être rapportés en détails.

Le venin de cobra injecté à très faible dose (1 milligramme) sous la peau d'un moineau ne tarde pas

(1) *Comptes rendus*, t. XXXIV, p. 729.
(2) *Bull. Acad. de méd.*, séance du 26 juillet 1881.

à faire sentir son action. L'animal tombe, ses plumes se hérissent, sa respiration devient haletante, ses pattes sont paralysées; enfin il est pris de mouvements convulsifs violents, et ne tarde pas à succomber, le cœur en systole. Les muscles sont alors incapables de contractilité sous l'influence du courant électrique.

M. A. Gautier a montré qu'une température de 120°-125°, n'altère pas sensiblement le venin des serpents, le principe actif n'est donc pas une diastase : l'action toxique reste constante quond on sépare de la substance toutes les matières protéiques; on ne peut donc pas l'attribuer aux albuminoïdes. Le perchlorure de fer, les essences n'ont aucune influence sur le venin : le tannin, le nitrate d'argent modèrent son action, l'ammoniaque et les carbonates alcalins n'agissent que fort peu. La potasse caustique étendue arrête l'action du venin; la saturation de l'alcali ajouté préalablement à la substance, ne fait pas réapparaître la toxicité ; au contraire le suc gastrique augmente notablement l'efficacité du poison.

L'action toxique est due à la présence de plusieurs principes azotés (1), parmi lesquelsle plus actif n'est pas de nature alcaloïdique. On peut cependant extraire du venin du Naja deux leucomaïnes précipitant par le réactif de Nessler et l'iodure de potassium ioduré, donnant des sels, des chloraurates, et des chloroplatinates bien cristallisés. Ces bases provoquent chez les animaux l'hébétude et l'essoufflement.

(1) D'après Calmeil, le venin du crapaud contient de la méthylcarbylamine et de l'acide isocyanacétique. *Monit. scient. de Quesneville*, 1884, p. 392.

Leucomaïnes de la chair des mollusques et du venin des poissons. — Les empoisonnements déterminés par l'ingestion des moules ne sont pas rares; et cependant, jusqu'à ces derniers temps, on ignorait à quel principe l'action toxique de ces mollusques devait être attribuée (1).

E. Salkowski (2) avait essayé de préparer le poison à l'état de pureté en traitant les moules toxiques par l'alcool aiguisé d'acide chlorhydrique; il avait obtenu des extraits dont il n'avait pu isoler le principe actif chimiquement défini, mais dont il avait étudié les effets physiologiques. Ces effets se traduisent par une abolition de la motilité et une accumulation d'acide carbonique dans le sang, qui suffit pour déterminer la mort; Salkowski avait rapproché de l'action toxique du curare, les symptômes de cet empoisonnement, confirmant l'opinion déjà émise par Schmidtmann et Virchow.

Brieger (3), plus heureux que Salkowski, a pu extraire le principe actif des moules toxiques, la *mytilotoxine*. Il a isolé en même temps un certain nombre de bases inoffensives précipitant comme l'alcaloïde vénéneux par l'acide phosphomolybdique, se combinant comme lui, à l'état de chlorhydrates, avec le tétrachlorure de platine. La mytilotoxine a pu être

(1) On sait que toutes les moules ne sont pas toxiques. Virchow a trouvé un moyen très simple de reconnaître celles qui le sont. Il a constaté que les moules toxiques, plongées dans l'alcool communiquaient à ce liquide une coloration jaune d'or beaucoup plus intenses que les autres. Enfin, l'addition de quelques gouttes d'acide nitrique pur colore l'extrait alcoolique des moules toxiques en vert pré, il colore à peine la solution obtenue avec des moules inoffensives.

(2) *Virchow's Archiv.*, Bd CII, H. 3, 1885.

(3) *Deutsche med. Wochenschrift*, 1885, n° 53.

analysée, elle est de formule $C^8H^{15}AzO^2$; elle possède les propriétés curarisantes déjà observées avec des extraits impurs ; cette base n'est pas du reste le seul principe actif; Brieger en a rencontré un certain nombre d'autres parmi lesquels figure une leucomaïne dont l'odeur nauséabonde rappelle celle du cacodyle.

Le même auteur a confirmé l'observation déjà faite par Salkowski relative à la disparition des principes toxiques par distillation avec le carbonate de sodium (1). C'est là un fait intéressant à la fois la physiologie et l'hygiène, car il peut devenir le point de départ d'applications pratiques (2).

Nous venons d'analyser dans ce chapitre un certain nombre de recherches récentes en voie d'exécution; nous avons passé en revue quelques travaux anciens déjà, qui mériteraient d'être repris et étendus; nous avons constaté au cours de cette révision, la présence dans tous les tissus, dans toutes les humeurs de l'économie animale, d'alcaloïdes, variables, de nature et d'action, avec l'état physiologique ou pathologique qu'affecte l'économie elle-même.

Quelques-unes de ces leucomaïnes appartiennent à des types déjà connus, d'autres viennent se grouper dans des classes très naturelles de composés organiques; une troisième catégorie comprend des espèces encore mal déterminées dont la définition exigerait de nouvelles recherches.

(1) 3 grammes à 3 grammes et demi par litre d'eau.

(2) Un médecin de la marine, M. le Dr Corre, a montré que les poissons vénéneux des mers de Chine et d'Australie contiennent un principe toxique tout à fait analogue par ses propriétés physiologiques aux venins des ophidiens. M. le professeur Gautier pense que les glandes qui donnent naissance à ces poisons, produisent aussi des alcaloïdes à l'état normal.

Quelle est l'origine au sein des tissus animaux de ces produits singuliers? Quelle est la voie d'élimination de ces alcaloïdes dont l'action physiologique rappelle parfois celle des poisons les plus violents? Par quel mode de destruction le stroma cellulaire, à l'état de santé ou de maladie réalise-t-il ces simplifications successives et graduées, qui vont de l'albumine aux chaînes fermées de la série pyridique? La solution de ces problèmes (s'il était possible de la donner complète) serait le plus intéressant chapitre de la physiologie normale et pathologique de la cellule; il ne faut pas espérer une réponse de tous points satisfaisante aux questions posées ci-dessus. La génèse, le rôle, l'histoire complète des leucomaïnes sont trop étroitement liés à ce que la vie a de plus intime et de plus profond pour qu'il soit possible, dès maintenant, d'éclaircir toutes les obscurités, d'expliquer tous les mystères.

CHAPITRE IV

ORIGINE COMMUNE DES ALCALOIDES.

Nous avons examiné séparément les alcaloïdes formés pendant la destruction bactérienne des albuminoïdes et ceux qui doivent leur formation à l'activité chimique des tissus normaux. Cette distinction est utile et répond à la nécessité impérieuse d'une classification méthodique. S'ensuit-il que les termes de *ptomaïnes* et *leucomaïnes* soient absolument distincts et presque

opposés? Il n'en est rien, et c'est en vain qu'on s'efforcerait, dans bien des cas, de tracer la limite rigoureuse où commencent les alcaloïdes d'une série, où prennent fin les alcaloïdes de l'autre.

La mort des tissus est un phénomène complexe, de longue durée, établissant, par des transitions ménagées, le passage insensible des réactions biologiques aux réactions de la chimie pure. Dans cette chaîne, le rôle intermédiaire est rempli par des êtres que les deux règnes peuvent revendiquer simultanément, et qui détruisent la matière protéique, laissant, comme résidus de sa molécule, ces alcaloïdes de la putréfaction que nous avons étudiés sous le nom de ptomaïnes.

Cette mort des tissus n'est qu'une sorte de prolongation de la vie, et l'intervention des infiniment petits ne masque pas autant qu'on pourrait le croire, les réactions chimico-biologiques des tissus normaux. Nous avons trouvé une première fois les résidus de ces putréfactions; nous les avons retrouvés ensuite dans les produits de désassimilation du muscle, et de la plupart des organes de l'économie. Nous avons pu constater dès lors qu'un certain nombre d'alcaloïdes étaient communs à la série des ptomaïnes et à celle des leucomaïnes. Il suffit, pour s'en convaincre, de remonter à l'histoire de la xanthine, de la choline et de quelques autres bases retrouvées à la fois dans les produits de la putréfaction et dans les tissus physiologiques. La double origine de ces alcaloïdes montre bien que c'est en vertu de réactions identiques ou tout au moins analogues, qu'ils prennent naissance dans les deux cas et, que rien ne ressemble plus aux phénomènes de la vie, c'est-à-dire aux réactions des matières protéiques se détruisant

elles-mêmes, que les phénomènes de la putréfaction, caractérisés par la destruction de ces mêmes substances, sous l'influence des ferments.

Faut-il établir une distinction absolue entre les alcaloïdes d'origine animale et ceux que fabriquent les végétaux? Les expériences étudiées dans le cours de ce travail sont en contradiction formelle avec cette manière de voir. La physiologie, plus encore que l'étude morphologique des êtres, confirme l'adage de Linné, si souvent et si justement invoqué ; nulle part la transition n'est plus ménagée, ou tout au moins plus facile à saisir, que dans l'étude de la biologie comparée.

Le champignon est de toutes les plantes une de celles qui se rapprochent le plus de l'organisation animale,et un alcaloïde des champignons, la muscarine, a été rencontré dans les produits de la putréfaction des tissus animaux. La betterave, plus élevée en organisation que l'agaric, fabrique la bétaïne que Liebreich a réussi à isoler de l'urine humaine ; il n'est pas jusqu'à ces leucomaïnes du groupe urique, l'adénine, la guanine, la sarcine qui paraissaient jusqu'à ces derniers temps, caractéristiques des tissus animaux, et que Schultz et Bosshard (1) viennent de rencontrer dans les jeunes pousses des plantes.

(1) *Berichte der deutsch Chem. Gessel.*, mai 1886, p. 261.

La présence des dérivés uriques dans les tissus végétaux est en réalité moins surprenante qu'elle le paraît tout d'abord. La théobromine et la caféine, retirées depuis longtemps du cacao et du café, sont des composés se rattachant très nettement au groupe urique, et tout particulièrement à la xanthine, dont ils constituent les dérivés di et triméthylés, d'après Fischer. (*Liebig's Annalen der Chemie*, t. CCXV, p. 253.)

Il est vrai que les ptomaïnes et les leucomaïnes ont généralement des formules plus simples que celles de la plupart des alcaloïdes végétaux ; la constitution de ces derniers étant inconnue, leur synthèse n'a pas encore été réalisée, tandis que bon nombre de leucomaïnes ont été obtenues synthétiquement.

L'action physiologiques des bases alcalines d'origine animale ne présente pas, cette diversité d'action qui donne à l'étude des alcaloïdes végétaux, tant d'intérêt et tant d'importance ; cependant, les effets physiologiques de quelques ptomaïnes et de quelques leucomaïnes sont des effets puissants, qu'on a pu comparer à ceux de la muscarine, du curare, et de quelques autres poisons végétaux.

En résumé, ces différences de détail n'effacent pas les ressemblances profondes qui groupent en une seule grande classe tous les alcaloïdes. Qu'ils soient fabriqués dans les organes des plantes, qu'ils soient produits aux dépens des albumines d'origine animale par la bactérie ou la cellule des organismes supérieurs, alcalis végétaux, ptomaïnes et leucomaïnes dérivent de la même origine, la matière protéique, par un procédé identique, le dédoublement.

C'est, en effet, dans la molécule des albumines qu'il faut chercher l'origine de ces alcaloïdes, c'est par des simplifications moléculaires que se forment ces ptomaïnes, ces leucomaïnes dont chaque espèce nous représente un degré dans la désassimilation régressive du composé primitif. Nous avons vu la nucléine donner sous l'influence des acides étendus, ces composés uriques, qui se rattachent par des relations étroites à l'acide cyanhydrique, comme l'a si bien

montré M. A. Gautier. Mais ce dédoublement ne s'effectue pas toujours comme on vient de l'indiquer, quelle que soit l'origine de la nucléine et l'état des cellules d'où on la retire. D'après une observation toute récente de Kossel (1), la nucléine de l'œuf fécondé, mais non couvé, ne se dédoublerait pas, et ne donnerait par conséquent ni xanthine, ni hypoxanthine, ni guanine, ni adénine; le dédoublement ne s'effectuerait que sur la nucléine de l'œuf couvé, de l'embryon. Nous touchons ici à un des actes les plus obscurs de la vie cellulaire, à la fécondation. L'action du spermatozoïde sur l'œuf, tout en étant nécessaire, n'est pas suffisante, et elle ne peut s'exercer qu'à la faveur de l'incubation. De même que les bactéries peuvent rester à basse température au contact de l'albumine sans provoquer la putréfaction, de même aussi le spermatozoïde (2) peut être mis en présence de l'œuf sans que la formation de l'embryon s'ensuive. Dès que l'incubation élève la température, l'évolution embryonnaire commence, et la nucléine des cellules subit une transformation qui la rend apte à se dédoubler, comme l'albumine putride, en donnant ces leucomaïnes uriques que nous avons rencontrées si souvent.

C'est un exemple intéressant de l'analogie des phénomènes de la putréfaction et de ceux de la vie normale ; c'est aussi une preuve du rôle que peuvent jouer dans la génèse des leucomaïnes, les infiniment petits.

Tous les faits exposés au commencoment de ce

(1) *Berichte der deutsche Chem. Gessel.*, mai 1886, R. 316.

(2) On sait que les réactions microchimiques des spermatozoaires sont celles des ferments figurés.

chapitre établissent trop nettement la formation universelle des alcaloïdes au sein des êtres vivants, pour qu'on puisse attribuer à telle catégorie de cellules la formation exclusive des leucomaïnes. Chez les animaux supérieurs, la part prépondérante de leurs éléments cellulaires dans la production de ces bases, n'empêche pas les bactéries qui vivent dans quelques organes, de fabriquer des ptomaïnes, que nous retrouvons dans les produits excrémentitiels. Il est aussi difficile de faire la part des bactéries et des cellules du tube digestif, dans la génèse des alcaloïdes de l'intestin, que de délimiter exactement le domaine de la digestion physiologique et de la putréfaction, dans cet ensemble de réactions multiples qui constituent la digestion complète.

A ce point de vue, et sans entrer dans le domaine de la pathologie, on peut dire qu'on méconnait les modes de formation des alcaloïdes d'origine animale, quand on prétend que leurs propriétés permettent de refuser aux parasites le rôle principal dans l'histoire des maladies parasitaires. La contagion, l'incubation, les bienfaits de la méthode antiseptique sont des preuves, purement cliniques, qui donnent à la conception microbienne bien comprise des confirmations éclatantes, qu'aucun argument n'a pu encore ébranler. (1)

La formation à la fois bactérienne et cellulaire des alcaloïdes d'origine animale explique donc la pathogénie et l'évolution d'un grand nombre de maladies; elle n'exclut pas le rôle des infiniment petits

(1) On sait avec quelle autorité un clinicien éminent, M. le professeur Verneuil, a défendu ces théories à la tribune de l'Académie de Médecine.

dans la catégorie des affections nettement parasitaires; elle explique ce rôle, elle légitime son importance; c'est à ce titre que la découverte des leucomaïnes complète, en les confirmant, les principales données de la théorie microbienne.

S'il est difficile, dans l'état actuel de la science, de se faire une idée bien définie du rôle des leucomaïnes et des microbes dans la génèse et l'évolution des maladies, la physiologie des leucomaïnes est plus facile à saisir. La découverte de ces alcaloïdes, leur origine, leurs propriétés appelaient la comparaison avec les produits des réactions putrides; cette étude comparée a permis à M. A. Gautier d'établir que nos tissus vivent anaérobiquement; qu'une part, le cinquième environ, des dédoublements dont ils sont le siège s'effectue à la façon des fermentations putrides, certains groupes de cellules se comportant alors comme des ferments anaérobies.

Pendant la vie, ainsi que dans la putréfaction, les alcaloïdes toxiques se produisent; le rein, l'intestin, les émonctoires naturels sont chargés de les éliminer au dehors, sous peine d'empoisonner l'organisme par les éléments qu'il a produits.

D'une extrémité à l'autre de l'échelle des êtres vivants, la chimie biologique nous apparaît dès lors avec un caractère frappant d'unité: bactéries et cellules supérieures en organisation peuvent vivre de la même existence, suivant les mêmes lois, laissant comme résidus de leur activité les mêmes principes, également toxiques pour tous: «La vie, suivant l'expression de M. le professeur Gautier, n'est donc pas

liée à la forme anatomique extérieure, en particulier à la cellule et à ses granulations. La vie est la conséquence et la résultante du mode d'agrégation et des propriétés mécaniques et chimiques des matériaux des plasmas et de leurs parties figurées. Elle se perpétue et se modifie par la continuité et les transformations des états moléculaires et des phénomènes physico-chimiques qui se passent dans ces agrégations, développées sous l'influence d'agrégations semblables préexistantes » (1).

(1) M. le Professeur Gautier. *Bull. Acad. de Méd.*, séance du 11 mai 1886, p. 696.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1849

THIERSCH. — Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Pyœmie, nebst kritischen Bemerkungen über die Theorie der Pyœmie. München.

LIEBIG. — Annalen der Chemie und Pharm. t. LXII p. 278.

1852

CLOEZ et GRATIOLET. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. t. XXXIV p. 729.

1853

STICH. — Charité-Annalen.

1856

PANUM. — Bidrag til Laeren om den saalnalette eller septisce Infection. Bibliothek of for Laegar.

1864

WEBER. — Deutsche Klinik, 48-51.

1865

WEBER. — Deutsche Klinik, 2-8.

1866

HEMMER. — Experimentelle Studien über die Wirkung faulender Stoffe auf den thierischen Organismus. München.

SCHWENINGER. — Ueber die Wirkung faulender organischer Substanzen. München.

W. de Raison. — Notes expérimentales relatives à la connaissance de l'intoxication putride. Thèse inaugurale. Dorpat.

Bence-Jones und Dupré. — Pharm. Centralhalle, XVI, 10 et Zeitschrift für Chem. und Pharm.

Hager. — Pharm. Centralhalle, XVI, 8.

1867

L. Müller. — Études expérimentales sur une cause de maladie ou de mort. Le poison dit putride contenu dans les matières putrescentes. Thèse inaugurale. Munich.

E. Weidenbaum. — Études expérimentales sur l'isolement du poison putride. Thèse inaugurale. Dorpat.

A. Schmitz. — Sur la question du poison putride. Thèse inaugurale. Dorpat.

1868

Bergmann. — Das putride Gift und die putride. Infection. Dorpat.

Bergmann und Schmiedeberg. — Centralblatt für die med. Wissensch, 32.

1869

Zuelzer und Sonnenschein. — Berliner Klinische Wochenschrift, 12.

Rörsch und Fassbender. — Berichte der deuts. chem. Gess., p. 1064.

Schwanert. — Berichte der deuts. chem. Gess., VII.

Schmiedeberg und Koppe. — Das Muscarin, Leipzig.

Petersen. — Nouveaux documents sur l'action du venin putride du sang qui pourrit. Thèse inaugurale, Dorpat.

Gautier. — Journal für prakt. Chemie.

A. Schmidt. — Recherches sur la sepsine. Thèse inaugurale. Dorpat.

1871

Liebermann. — Berichte der deuts. chem. Gess. t. IX.

1872

Selmi. — Acad. di Bologna, janvier.

H. de Brehm. — Sur la mycose septique. Thèse inaugurale. Dorpat.

Corre. — Arch. de physiol. norm. et path. t. IV p. 405.

1873

Selmi. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 142.

1874

Gautier. — Chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie et à l'hygiène. Paris, Savy.

Panum. — Das putride Gift, die Bacterien, die putride Infection oder Intoxication und die Septicœmie. Virchow's Arch. t. 60.

1875

Otto. — Andeutung zur Ausmittelung von Giften. Braunschweig.

Moriggia e Battistini. — Gazetta chim. ital.

Selmi. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 1198.

1876

Panum. — Ann. de Chim. et de Phys. 5me série, t. IX, p. 350.

Nencki. — Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pankreas. Bern.

Dragendorff. — Die gerichtlich-chemische Ermittelung der Gifte, etc., Petersburg.

Moriggia e Battistini. — Berichte der deuts. chem. Gess.

Selmi. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 195-197.

1877

Albertoni, Felice e Filippo Lussana. — Sulla velenosita degli estrati cadaverici. Bergamo.

Brugnatelli e Zenoni. — Journ. de méd. et de chimie, t. XXVIII, 4e série, p. 41.

Jeanneret. — Untersuchungen über die Zersetzung von Gelatine und Eiweiss durch die geformten Pankreasfermente bei Luftauschluss. Leipzig.

1878

SELMI. — Sulle ptomaïne od alcaloïdi cadaverici e loro importanza in tossicologia. Bologna. Zanichelli. Monit. scientif. de Quesneville, p. 479.

WOLCKENHAAR. — Correspondenzblatt des Vereins analyt. Chemie.

SELMI. — Berichte der deuts., chem. Gess., p. 108 et 1838.

VAN GELDER. — Nieuw Tijsch. voor der Pharm. in Neederl., p. 275.

CORTEZ. — Dragendorff's Jahresb., p. 615.

1879

SELMI. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 279.

CHITTENDEN. — Jahresb. uber die Fortschritte der Thierchemie 61.

1880

BROUARDEL et BOUTMY. — Ann. d'Hyg. et de Méd. lég. t. IV, 3me série, p. 355.

GIANETTI e CORONA. — Sugli alcaloïdi cadaverici o ptomaïne del Selmi. Bologna.

SPICA. — Gazetta chim. ital. p. 492.

POUCHET. — Thèse de Paris.

HUSEMANN. — Arch. für Pharm. t. 217.

SELMI. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 206 et Monit. scient. de Quesneville p. 154.

1881

DE PIETRA SANTA. Journal d'hygiène, 30 juin.

GAUTIER. Monit. scientif. de Quesneville p. 560.

BROUARDEL et BOUTMY. — Bull. Acad. de Méd. Mai et juin, et Monit. scientif. de Quesneville, p. 560.

HUSEMANN. — Arch. für Pharm. t. 219 et 220.

GAUTIER. — Jour. de l'Anat. et de la Physiol. de Robin t. 17, p. 362.

OGSTON. — British méd. journ.

KOCH. — Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt t. I.

GAUTIER. — Bull. Acad. de Méd., t. X p. 599 et 947.

1882

GUARESCHI et MOSSO. — Arch. ital. de Biol.

NENCKI. — Journal für prakt. Ch. t. 26 p. 47.

PATERNO e SPICA. — Acad. dei Lincei.

GAUTIER. — Bull. Acad. de méd. Février.

HUSEMANN. — Monit. scientif. de Quesneville, 764.

GAUTIER et ETARD. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. t. 94.

GAUTIER. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. t. 94.

BOUCHARD. — Revue de méd. p. 825 et Soc. de Biol. p. 604.

ŒCHSNER DE CONINCK et PINET. — Soc. de Biol.

CAPITAN et CHARRIN. — Soc. de Biol. p. 862.

NENCKI. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 2749.

GRÆBNER. — Beiträge zur Kenntniss der Ptomaïne. Thèse inaugurale. Schnackenburg. Dorpat.

GUSSENBAUER. — Septhœmie, Pyhœmie und Pyosepthæmie. Enke. Stuttgard.

KÖRBRICH. — Chemische Zeitung t. V p. 196.

BÉCHAMP. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. t. 94 p. 973.

BOCCI. — Med. Centralblatt.

1883

BUJWID. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 432.

BÆYER. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 1186.

COPPOLA. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 1241.

E. und H. SALKOWSKI. — Berichte der deuts. chem. Gess., p. 1191.

GUARESCHI et MOSSO. — Archiv. ital. de Biol.

F. MARINO ZUCO. — Gazetta chim. ital.

GARNIER. — Union pharm., p. 216.

GAUTIER et ETARD. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc., t. 97, p. 263.

POUCHET. — Compt. rendu s de l'Acad. des Sc.

HUSEMANN. — Archiv. für Pharm., t. 221.

SCHIFFER. — Deutsche med. Wochensch.

WILLGERODT. — Ueber ptomaïne, Freiburg in B.

MAAS. — Fortschritte der Med., p. 473.

1884

BRIEGER. — Berichte der deuts. chem. Gess., p. 2741, 515 et 1137.

F. MARINO ZUCO. — Berichte der deuts. chem. Gess., p. 1043.

GAUTIER. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc., Monit. scientif. de Quesneville et Soc. chim., 27 juin.

CALMEIL. — Monit. scientif. de Quesneville.

POUCHET. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc., t. 99.

VILLIERS. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc., t. 99.

BOUCHARD. — Soc. de Biologie, p. 665.

LÉPINE et GUÉRIN. — Rev. de méd., p. 765.

HUSEMANN. — Archiv. für Pharm., t. 222.

GUARESCHI e MOSSO. — Riv. di chim., vol. VII, fasc. 3, p. 190.

ROSENBACH. — Mikroorganismen bei der Wundinfectionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden. Bergmann.

1885

O. BŒCKLISCH. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 86 et 1922.

VILLIERS. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. t. 100 p. 91-93.

POUCHET. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. t. 100, p. 220-222.

KOSSEL. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 1928.

MORIGGIA. — Atti della R. Acad. dei Lincei. Randiconti, p. 441-447 et 519-521.

SALKOWSKI. — Virchow's Archiv.

BRIEGER. — Deutsche med. Wochenschrift.
Ueber Ptomaïne. Berlin. Hirschwald.
Weitere Untersuchungen über Ptomaïne. Berlin. Hirschwald.

CERVELLO. — Sur l'action physiol. de la neurine. Milan.

MORIGGIA. — Expériences de physiotoxicologie sur le chlor-

hydrate de triméthylvinyl-ammonium et le chlorhydrate de triméthylamine. Rome.

F. Marino Zuco. — Relazione delle esperienze fatte nel laboratorio della commissionne annesso all' Istituto chimico della R. Universita di Roma, sulli cosi delle ptomaïne, in riguardo alle perizie tossichologiche. Roma. R. Tipografia.

Lépine et Aubert. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. Juillet.

Lebon. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. Septembre.

Laborde. — Soc. de Biol. p. 27.

Œchsner de Coninck. — Soc. de Biol. 108.

Gautier. — Bull. Soc. Chim.

Gautier et Mourgues. — Bull. Soc. Chim.

Ehrlich. — Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin. Hirschwald.

Würtz. Traité de chimie biologique. Paris. Masson.

1886

Schultz und Bosshard. — Berichte der deuts. chem. Gess. p. 261.

Kossel. — Zeitschrift für physiol. Chemie, 11 mars, et Berichte der deuts. chem. Gess. p. 316.

Lépine et Aubebt. — Soc. de Biol. janvier.

Victor C. Vaughan. — Zeitschrift für physiol. Chemie. p. 116. Deutsche med. Wochenschrift, 10 juin.

Bouchard. — Compt. rendus de l'Acad. des Sc. 21 mars et 17 mai.

A. Pœhl. — Berichte der deuts. chem. Gess. 24 mai. 8. p.1157.

A. Gautier. — Bull. de l'Acad. de Méd. Séances du 12, 19 janvier et suivantes (1).

(1) La Bibliographie a été arrêtée le 7 juillet 1886.